



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS

**“Diseño de fenilselenoamidas con potencial actividad citotóxica”**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Q. F. B. Alejandro Iván Gutiérrez Hernández**



TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés

2010

H. Jurado

Presidente	Dra. María Isabel Aguilar Laurents
Vocal	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano
Vocal	M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez
Vocal	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez
Secretario	Dr. Fernando Cortés Guzmán

El presente trabajo se realizó en el laboratorio Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría de Dr. José Guadalupe López Cortés

Parte de los resultados reportados en este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- 45° Congreso Mexicano de Química, realizado en la Riviera Maya, Quintana Roo del 18-22 de Septiembre del 2010
- Actividad académica “QuimiUNAM”, realizada en el auditorio “Alfonso Caso” de la UNAM del 24-26 de Noviembre del 2010

*A mi amada familia*

## **Agradecimientos**

### **A la Universidad Nacional Autónoma de México**

#### **Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría  
(No. de registro 227149).

#### **Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN223108 y CONACYT**

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

#### **A los miembros del H. Jurado**

Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.

#### **A los técnicos de pruebas biológicas, IR, EM, RMN y rayos X**

María Teresa Ramírez Apan, Rocío Patiño, Luis Velasco, Javier Pérez, Isabel Chávez,  
Rubén Alfredo Toscano

#### **Al Dr. José Guadalupe López Cortés**

Por su excelente tutoría, por exigir lo mejor de mí, por ser mi mentor y amigo

#### **A la Dra. Ma. del Carmen Ortega Alfaro, al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, al Dr. Fernando Ortega Jiménez y al M. en C. César Ignacio Sandoval Chávez**

Por todo el apoyo y empeño para la realización de este trabajo y sobre todo por la amistad  
que me han brindado

#### **A Romina Rivera Aguado**

Por todo tu amor, por hacer de mí una mejor persona

#### **A mi familia**

Leonor Becerra, Patricia Hernández, Fredi Hernández, Romina Rivera, Freddy Hernández,  
Rodrigo Garnica, Víctor Guerrero, porque gracias a ustedes he logrado cumplir uno más  
de mis sueños.

#### **A mis amigos**

Alejandro Rivera, Alfredo Rosas, Alfonso Cruz, Enrique Cruz, Esteban Padilla, Oscar  
Casillas, Carlos Casillas, Oscar González, Antonio González, Abigail Flores, Ricardo  
Corona, Jesús V. Suárez, Ignacio Cortés, Lorena Lomelí, familia Aguado López, familia  
Quintanar Michel y mis compañeros de Inorgánica 4, a todos ustedes por brindarme su  
amistad, por su cariño y por formar parte de mí

## ÍNDICE TEMÁTICO

	<b>CAPÍTULO I</b>	
<b>1. Introducción</b>		<b>1</b>
	<b>CAPÍTULO II</b>	
<b>2. Antecedentes</b>		<b>3</b>
<b>2.1 Carbenos</b>		<b>4</b>
<b>2.1.1 Carbenos metálicos</b>		<b>4</b>
<b>2.1.1.1 Carbenos de Schrock</b>		<b>5</b>
<b>2.1.1.2 Carbenos de Fischer</b>		<b>5</b>
<b>2.1.1.3 Preparación de carbenos de Fischer</b>		<b>7</b>
<b>2.1.1.4 Reactividad de los carbenos de Fischer</b>		<b>8</b>
<b>2.1.1.5 Reacciones de desmetalación</b>		<b>9</b>
<b>2.2 Química del selenio</b>		<b>12</b>
<b>2.2.1 Compuestos organoselenados</b>		<b>12</b>
<b>2.2.2 Selenoamidas</b>		<b>15</b>
<b>2.2.2.1 Reactividad</b>		<b>17</b>
<b>2.2.3 Selenio y el cáncer</b>		<b>19</b>

## **CAPÍTULO III**

<b>3. Objetivos</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Objetivos generales</b>	<b>22</b>
<b>3.1.1 Objetivos particulares</b>	<b>22</b>

## **CAPÍTULO IV**

<b>4. Parte experimental</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Instrumentos y reactivos utilizados</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Pruebas de citotoxicidad</b>	<b>25</b>
<b>4.3 Síntesis de materias primas</b>	<b>26</b>
<b>4.4 Procedimiento general para la síntesis de los fenilaminocarbenos de Fischer de cromo (0) IIIb y IIIc</b>	<b>26</b>
<b>4.5 Procedimiento general para la síntesis de las fenilselenoamidas IVa-d</b>	<b>28</b>

## **CAPÍTULO V**

<b>5. Resultados y discusión</b>	<b>32</b>
<b>5.1 Síntesis de aminocarbenos de Fischer</b>	<b>38</b>
<b>5.2 Síntesis de fenilselenoamidas</b>	<b>50</b>
<b>5.3 Pruebas de citotoxicidad</b>	<b>70</b>

## **CAPÍTULO VI**

<b>6. Conclusiones</b>	<b>78</b>
------------------------	-----------

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

El uso y aplicaciones de complejos organometálicos en la química orgánica es en la actualidad un campo muy importante, debido a que entre otras han permitido la aparición de nuevas metodologías para la obtención de moléculas orgánicas polifuncionalizadas, mejorando en muchas ocasiones los métodos sintéticos de la química orgánica convencional.

Los complejos carbénicos tipo Fischer se han convertido desde su descubrimiento, en compuestos versátiles en química orgánica. Una ventaja del uso de estos complejos radica en que sus reacciones pueden ser altamente específicas y son capaces de discriminar entre sitios estructuralmente similares, por lo que pueden ser estereoselectivas y regioselectivas, propiedad muy importante en el área de la química orgánica. Sin embargo, en algunas ocasiones es necesario remover el fragmento metálico para transformar los carbenos de Fischer en productos orgánicos, para lo cual se han desarrollado diversas metodologías.

En la actualidad, son escasos los procedimientos dirigidos hacia la desmetalación de aminocarbenos de Fischer y aún menor es el número de estudios de la transformación de estos compuestos enfocados a la obtención de derivados selenados, como las selenoamidas, las cuales son intermediarios importantes para la obtención de heterociclos con posibles aplicaciones biológicas.

Debido al gran interés para encontrar nuevas vías para la síntesis de selenoamidas y aunado al reciente auge por el papel biológico del selenio en varios padecimientos, entre ellos el cáncer, en este trabajo se desarrolló una nueva metodología para la obtención de fenilselenoamidas funcionalizadas a partir de aminocarbenos de Fischer, las cuales son potenciales agentes citotóxicos.



## **2. ANTECEDENTES**

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 CARBENOS

Los carbenos orgánicos son intermediarios inestables que contienen un átomo de carbono enlazado a dos sustituyentes y además poseen un par de electrones libres. Los carbenos pueden presentar dos estados energéticos, singlete y triplete, los cuales se adoptan de acuerdo al spin de sus electrones libres. El carbeno singlete (Figura 1) es aquel en donde los electrones no compartidos se encuentran apareados (**A**) y el carbeno triplete es aquel en donde los electrones no compartidos están desapareados (**B**).

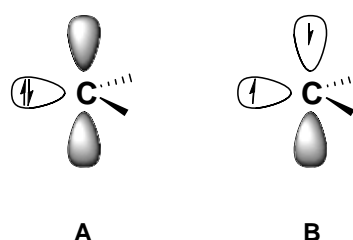


Figura 1. Estado singlete y triplete de un carbeno

#### 2.1.1 CARBENOS METÁLICOS

El primer complejo carbénico (metoxifenilcarbeno de tungsteno 0) fue sintetizado por E. O. Fischer y Maasböl,<sup>1</sup> a partir de entonces, este tipo de compuestos han adquirido una gran importancia en el desarrollo de la química orgánica<sup>2</sup> y organometálica.<sup>3</sup> Los carbenos metálicos están unidos por un doble enlace entre un átomo metálico y uno de carbono, por lo cual sus propiedades químicas dependen fundamentalmente de la naturaleza de los sustituyentes y del fragmento metálico. De esta manera los carbenos metálicos pueden clasificarse en dos categorías: carbenos de Fischer<sup>4</sup> y Carbenos de Schrock,<sup>5</sup> también conocidos como alquilidenos.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580

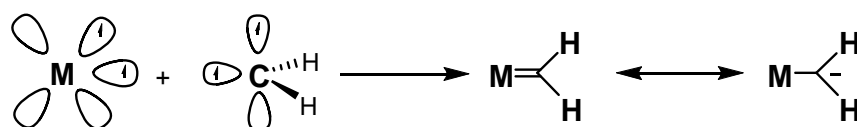
<sup>2</sup> M. A. Sierra, I. Fernández, F. P. Cossío, *Chem. Commun.* **2008**, 4671

<sup>3</sup> J. Barluenga, M. A. Rodríguez, F. E. Aguilar, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 539

<sup>4</sup> K. H. Dotz, H. Fischer, P. H. Hofmann, F. R. Kreissl, U. Schubert, K. Weiss, *Transition Metal Carbene Complexes*, **1983**, Verlag Chemie, Germany

### 2.1.1.1 CARBENOS DE SCHROCK

La principal característica de los carbenos tipo Schrock es el alto estado de oxidación del metal, los ligantes alrededor del átomo metálico donan densidad electrónica proporcionando estabilidad al carbono carbénico y los sustituyentes son generalmente grupos alquilo. Puede considerarse que este tipo de carbenos se encuentran en un estado energético triplete en el cual los dos orbitales con un electrón se superponen con dos orbitales del metal formándose de esta manera el doble enlace (Esquema 1).<sup>7</sup>



Esquema 1. Naturaleza del enlace en un carbeno tipo Schrock

### 2.1.1.2 CARBENOS DE FISCHER

Los carbenos de Fischer (Figura 2) se caracterizan por tener en su estructura un metal con bajo estado de oxidación (normalmente cero), presentan ligantes  $\pi$  aceptores y un heteroátomo enlazado directamente al carbono carbénico que puede donar densidad electrónica (generalmente oxígeno, nitrógeno o azufre).<sup>8</sup>

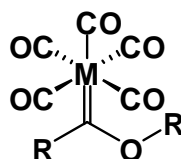


Figura 2. Carbeno tipo Fischer

<sup>5</sup> R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 9796

<sup>6</sup> F. Pruchnik, *Organometallic Chemistry of the Transition Elements*, **1990**, Plenum, New York

<sup>7</sup> E. Taylor, M. B. May, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1576

<sup>8</sup> K. H. Dötz, P. Tomuschat, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187

En los complejos carbénicos tipo Fischer puede considerarse que el estado energético del carbono es singulete, en donde el par de electrones se encuentra en un orbital  $sp^2$  del átomo de carbono carbénico, este par de electrones puede ser donado a un metal para formar un enlace  $\sigma$ , la naturaleza del enlace  $\pi$  se debe a los orbitales  $d$  del metal los cuales pueden donar electrones al orbital  $p_z$  vacío del átomo de carbono para formar un doble enlace entre el metal y el átomo de carbono (Figura 3).

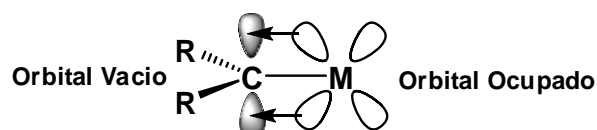


Figura 3. Enlace en un carbeneo tipo Fischer

Una propiedad química relevante que presentan los complejos carbénicos tipo Fischer es la naturaleza electrofílica del carbono carbénico evidente por su desplazamiento químico en RMN  $^{13}\text{C}$  alrededor de 400 ppm,<sup>9</sup> que se debe al solapamiento poco eficaz entre los orbitales del metal y del ligante carbeneo, junto con la presencia de ligandos CO en el metal que restringen la capacidad de retrodonación del fragmento metálico. Esta electrodeficiencia del átomo de carbono se compensa en parte por la donación electrónica desde el heteroátomo. Por esta razón, la reactividad de los carbonos de Fischer frente a ataques nucleofílicos aumenta cuando la capacidad de donación electrónica por parte del heteroátomo adyacente al carbono carbénico es menor.

En la figura 4, se muestran las diferentes formas resonantes para un carbeneo de Fischer. La estructura (A) ejemplifica el carácter de doble enlace metal-carbono, debido a la donación del metal a un orbital  $p$  vacío del átomo de carbono; la estructura (B) muestra el carácter electrofílico del átomo de carbono carbénico; la estructura (C) ilustra el carácter de doble enlace heteroátomo-carbono carbénico que se debe a la donación de densidad electrónica del heteroátomo a un orbital  $p$  vacío del átomo de carbono.<sup>10</sup>

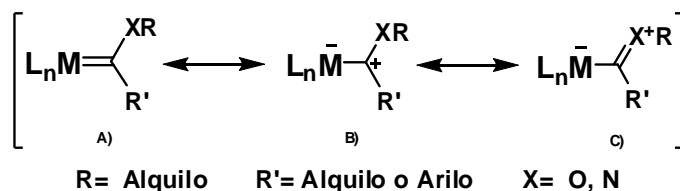


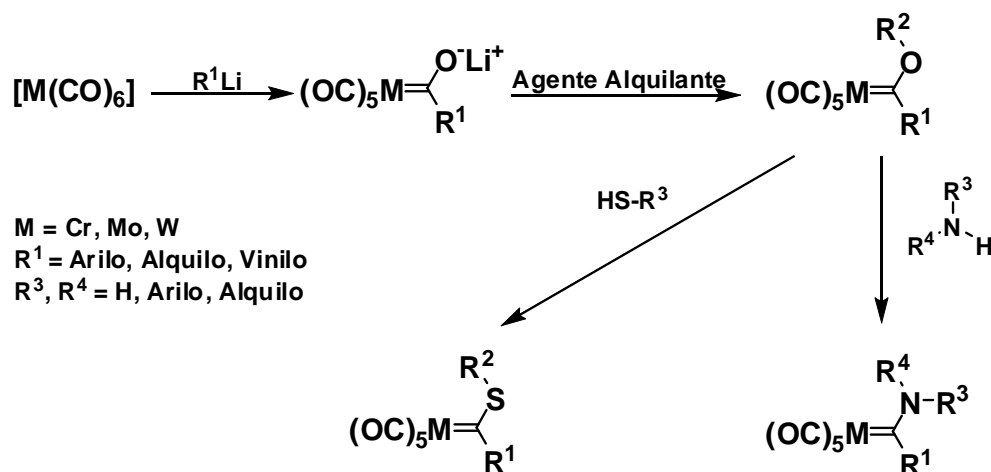
Figura 4. Formas resonantes para un carbeneo tipo Fischer

<sup>9</sup> J. Pfeiffer, M. Nieger, K. H. Dötz, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1011

<sup>10</sup> G. Frenking, M. Solá, S. F. Vyboishchicov, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6178

### 2.1.1.3 PREPARACIÓN DE CARBENOS DE FISCHER

El método más general para la síntesis de carbenos de Fischer es la reacción de compuestos organolitados, ya sea arilo o alquilo sobre carbonilos metálicos para formar un intermediario acil metalato, seguido de una alquilación, empleando comúnmente sales de trialquiloxonio,<sup>11</sup> alquilfluorosulfonatos,<sup>12</sup> o alquiltrifluorometansulfonatos (Esquema 2).<sup>13</sup>



Esquema 2. Método general para la síntesis de carbenos de Fischer

En los alcoxocarbenos así formados, los grupos alcóxido pueden ser desplazados por agentes nucleofílicos tales como alcóxidos,<sup>14</sup> aminas<sup>15</sup> o tioles<sup>16</sup> para generar nuevos complejos carbénicos heterosustituidos.

Aunque la síntesis de carbenos tipo Fischer utilizando reactivos organolitio es la aproximación más utilizada, existen otros procedimientos menos generales que

<sup>11</sup> R. Helgard, G. J. Kruger, H. W. Vijoer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 9, 1963; b) E. O. Fischer, R. Aumann, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 954, c) E. O. Fischer, R. Aumann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 879; d) E. O. Fischer, R. Aumann, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 900

<sup>12</sup> D. F. Harvey, M. F. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2529; b) Y. C. Xu, W. D. Wulff, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3263C; c) C. P. Casey, C. R. Cyr, R. A. Boggs, *Synth. Inorg. Metal-Org. Chem.* **1973**, 31, 2529

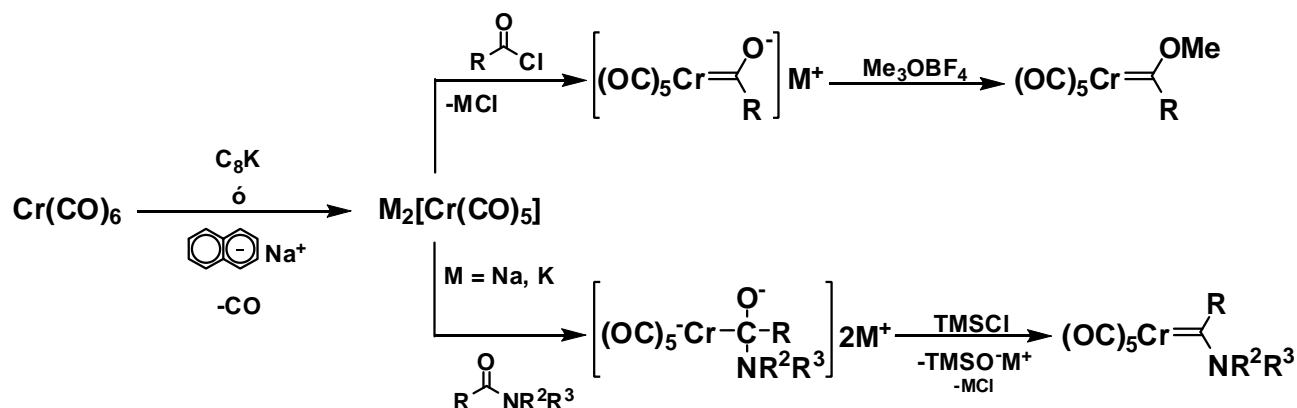
<sup>13</sup> E. W. Abel, F. G. Stone, A. G. Wilkinson, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, **1995**, Pergamon, Oxford

<sup>14</sup> L. Lattuada, E. Licandro, S. Maiorana, H. Molinari, A. Papagani, *Organometallics*, **1991**, 10, 807

<sup>15</sup> E. O. Fischer, M. Leupold, C. G. Kreiter, J. Müller, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 150

<sup>16</sup> C. F. Bernasconi, M. Ali, F. Lu. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1332

complementan esta metodología sintética. Entre ellos cabe destacar la reacción del correspondiente carbonilo metálico con  $C_8K$  (grafito intercalado con potasio)<sup>17</sup> o naftalenuro de sodio<sup>18</sup> y la posterior condensación del pentacarbonil metalato formado con halogenuros de ácido<sup>19</sup> o amidas, que conducen a los alcoxi o aminocarbenos correspondientes (Esquema 3).



Esquema 3. Métodos alternos para la preparación de carbenos de Fischer

#### 2.1.1.4 REACTIVIDAD DE LOS CARBENOS DE FISCHER

Los carbenos de Fischer, especialmente los del grupo VI (cromo, molibdeno y tungsteno) han demostrado ser intermediarios eficientes en la síntesis de numerosos compuestos orgánicos.<sup>20</sup> Esto es debido a que pueden participar en múltiples reacciones dado que estas moléculas poseen diferentes sitios reactivos donde se puede efectuar una gran cantidad de transformaciones (Figura 4).<sup>21</sup>

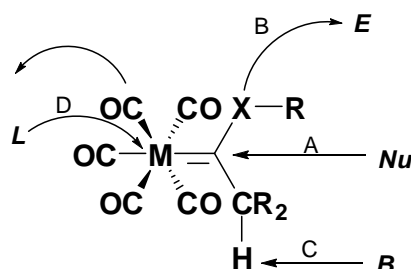
<sup>17</sup> M. A. Schwindt, T. Lejon, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1990**, *9*, 2814

<sup>18</sup> R. Imwinkelried, L. S. Hegedus, *Organometallics* **1988**, *7*, 702

<sup>19</sup> M. F. Semmelhack, G. R. Lee, *Organometallics* **1987**, *6*, 1839

<sup>20</sup> M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7670 b) K. Fuchibe, D. Ono, T. Akiyama, *Chem. Commun.* **2006**, 2271, c) J. Barluenga, M. A. Fernández Rodríguez, E. Aguilar, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 539 d) M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3591, e) J. W. Herndon, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1257, f) A. de Meijere, H. Schirmer, M. Duetsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3964, g) J. Barluenga, F. J. Fañanás, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4597

<sup>21</sup> K. H. Dötz, J. Stendel, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227



**B = base, E = electrófilo, L = ligante, Nu = nucleófilo**

A: sustitución nucleofílica sobre el átomo de carbono carbénico, B: adición electrofílica en el heteroátomo, C: sustitución de un hidrógeno  $\alpha$  y D: sustitución de un carbonilo metálico por otro ligante.

**Figura 4. Sitios reactivos de un carbénico de Fischer**

La reactividad de estos complejos ha sido investigada ampliamente y puede ser dividida en tres ramas:

- i) La primera consiste en reacciones en las que interviene directamente el enlace metal-carbono, generando a una nueva funcionalidad orgánica, generalmente se obtienen productos con una alta regio, estereo y enantioselectividad.<sup>22</sup>
- ii) La segunda implica las reacciones donde no interviene directamente la función metal-carbono, los ejemplos típicos son la reacción de alquilación<sup>23</sup> y la reacción de Diels-Alder.<sup>24</sup>
- iii) La tercera rama comprende las reacciones de sustitución nucleofílica en las que se desplaza el sustituyente por otro con mayor carácter nucleofílico. Este es uno de los mejores métodos para preparar carbenos de Fischer que sean estabilizados por un heteroátomo diferente al oxígeno.

### 2.1.1.5 REACCIONES DE DESMETALACIÓN

Un grupo de reacciones diferentes a las mencionadas anteriormente y que presentan gran relevancia en la química de estos complejos carbénicos, son las reacciones de desmetalación. Diferentes procedimientos han sido desarrollados para remover el metal y transformar de esta manera a los carbenos de Fischer en productos orgánicos (Figura 6).

<sup>22</sup> S. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7471

<sup>23</sup> W. D. Wulff, B. A. Anderson, A. J. Toole, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5485

<sup>24</sup> W. D. Wulff, W. E. Bauta, R. W. Kaesler, P. J. Lankford, R. A. Miller, C. K. Murray, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3642

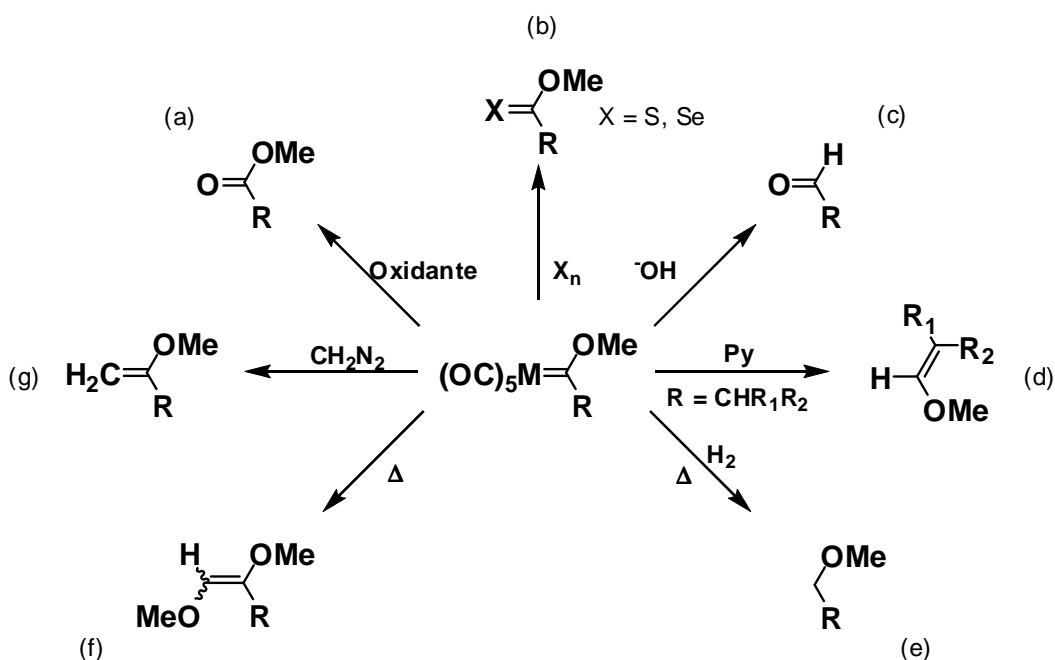


Figura 6. Reacciones de desmetalación de carbenos de Fischer

El procedimiento más habitual para la remoción del fragmento metálico es la oxidación de alcoxicarbenos de Fischer a los ésteres correspondientes (Figura 6 inciso a). Para este fin se ha empleado una amplia gama de reactivos oxidantes como nitrato cérico amoniacal (CAN),<sup>25</sup> yodosobenceno (PhIO),<sup>26</sup> *N*-óxido de piridina (PNO),<sup>27</sup> hipoclorito de sodio (NaOCl) o potasio (KOCl), yodo ( $I_2$ ), dimetildioxirano (DMD)<sup>28</sup> o dimetilsulfóxido (DMSO).<sup>29</sup> De éstos, quizá el que permite condiciones más suaves es el DMSO.<sup>30</sup> También es posible la oxidación mediante exposición al aire que puede acelerarse en condiciones suaves con alguna fuente de Fluoruros como  $NBu_4F$ ,  $CsF$  o  $KF$ .<sup>31</sup> Otros procedimientos incluyen una gran variedad de reactivos y condiciones tales como diazometano,<sup>32</sup> reactivo de Wittig,<sup>33</sup> clorometil litio,<sup>34</sup> entre otros.

<sup>25</sup> P. Quayle, S. Rahman, E. Ward, M. Lucy, J. Herbert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3801

<sup>26</sup> C. M. Lukehart, J. V. Zeile, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 421

<sup>27</sup> Z. Zheng, J. Chen, Z. Yu, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679

<sup>28</sup> A. M. Lluch, L. Jordi, F. Sánchez-Baeza, S. Ricart, F. Camps, A. Messeguer, J. M. Moreto, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3021

<sup>29</sup> C. P. Casey, T. J. Burkhardt, C. A. Bunnell, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2127

<sup>30</sup> W. D. Wulff, D. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6726

<sup>31</sup> J. Barluenga, F. Andina, M. A. Fernández, P. García, I. Merino, E. Aguilar, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7532

<sup>32</sup> C. P. Casey, S. H. Betz, T. J. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1421

<sup>33</sup> C. P. Casey, T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6543

<sup>34</sup> J. Barluenga, P. L. Bernard, J. M. Concellon, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9471

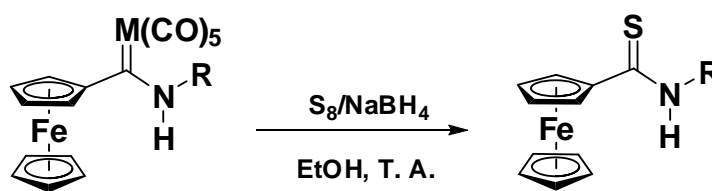


Otro modo de eliminar la parte metálica es mediante la descomposición ácida o básica. La hidrólisis básica de alcóxicarbenos da lugar a aldehídos (Figura 5 inciso c)<sup>35</sup> y cuando el carbeno posee hidrógenos ácidos en posición  $\alpha$ , el calentamiento con base, por ejemplo piridina, conduce a éteres de enol (Figura 5 inciso d).

La desmetalación reductora, menos empleada que la oxidante, permite obtener compuestos saturados por hidrogenación (Figura 5 inciso e). La reducción con hidruros metálicos puede utilizarse para generar aminas<sup>36</sup> y alcoholes.<sup>37</sup> Por otro lado, se pueden obtener alquenos por descomposición térmica de los carbenos de Fischer (Figura 5 inciso f) que da lugar a dímeros,<sup>38</sup> o el uso de diazometano (Figura 5 inciso g) para formar alquenos terminales.<sup>30</sup>

En el caso de aminocarbenos de Fischer se requieren condiciones más fuertes de reacción y en algunos casos solo los aminocarbenos activados pueden dar una desmetalación oxidativa, produciéndose bajos rendimientos de la amida correspondiente y una gran cantidad de productos secundarios.<sup>39</sup>

Recientemente en nuestro grupo de investigación se ha diseñado una nueva metodología para la obtención de tioésteres y tioamidas mediante el uso de carbenos de Fischer.<sup>40</sup> Dicho método consiste en la desmetalación sulfurativa de diferentes ferrocenilcarbenos empleando una mezcla de  $S_8/NaBH_4$  como agente tionante (Esquema 4).



Esquema 4. Desmetalación sulfurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer

Esta metodología permite la obtención de tioamidas en muy buenos rendimientos en condiciones suaves y en tiempos cortos de reacción, en comparación con los métodos antes descritos, lo que lo convierte en un método bastante versátil para efectuar este tipo de transformaciones.

<sup>35</sup> C. F. Bernasconi, W. Sun, *Organometallics* **1995**, *14*, 5615

<sup>36</sup> I. P. Ramírez, G. M. Gómez, M. J. Mancheño, M. A. Sierra, M. Bilurbina, S. Ricart, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3538

<sup>37</sup> J. Barluenga, A. Granados, R. Rodríguez, J. Vadecard, F. J. Fañanás, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6465

<sup>38</sup> P. J. Connor, J. P. Lloyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 3237

<sup>39</sup> D. Perdicchia, E. Licandro, E. Maiorana, B. Vandoni, C. Baldoli, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 827

<sup>40</sup> Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, A. I. Gutiérrez-Hernández, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692

## 2.2 QUÍMICA DEL SELENIO

Hasta hace unas décadas, la química del selenio era un campo poco explorado por los químicos sintéticos, donde quizá una de las mayores aplicaciones fue la eliminación *syn* de selenóxidos,<sup>41</sup> que es un método versátil que se efectúa bajo condiciones suaves de reacción para promover insaturaciones en las moléculas.<sup>42</sup>

Sin embargo, en años recientes se ha desarrollado rápidamente la química de los compuestos organoselenados siendo ahora una poderosa herramienta para la obtención de productos con utilidad práctica. Uno de los factores que ha contribuido al incremento de la investigación en esta área, es la implementación de metodologías sintéticas que evitan el uso de reactivos molestos (CSe<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>Se), pero más importante aún por la gran variedad de aplicaciones tecnológicas en la ciencia de los materiales<sup>43</sup> como conductores, magnetos, materiales ópticos y máquinas moleculares.

Este calcógeno, así como sus compuestos organoselenados pueden presentar distintos tipos de reactividad, pueden existir como compuestos con gran carácter nucleofílico, en forma de compuestos con carácter electrofílico e incluso como radicales libres y en muchos casos, participan como catalizadores para favorecer un gran número de reacciones orgánicas.<sup>44</sup>

### 2.2.1 COMPUESTOS ORGANOSELENADOS

Desde la aplicación de Sharpless en 1973 del selenolato nucleofílico en la apertura de epóxidos para generar alcoholes alílicos (Esquema 5), varias especies nucleofílicas de selenio se han utilizado ampliamente en síntesis orgánica.<sup>45</sup> Las ventajas del uso de selenolatos se fundamenta en su alta reactividad, selectividad y la fácil remoción del fragmento selenado del producto de reacción.

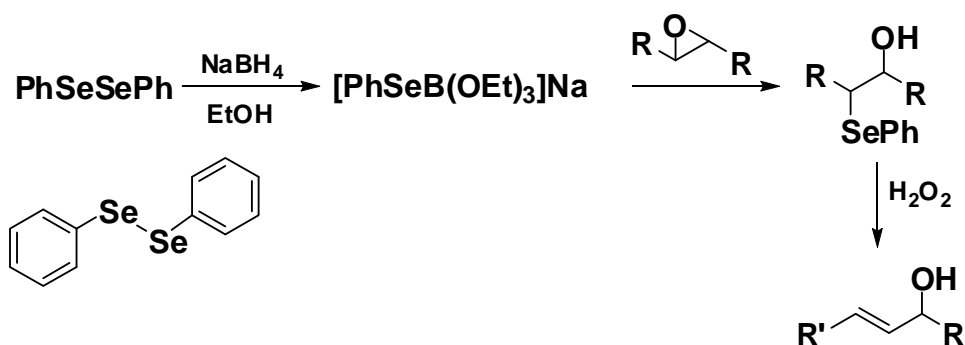
<sup>41</sup> H. J. Reich, C. A. Hoeger, W. W. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2937

<sup>42</sup> R. Walter, J. Roy, *J. Org. Chem.* **1971**, *26*, 2561, b) D. Jones, D. Mundy, R. Whitehouse, *J. Chem. Soc.* **1970**, 86

<sup>43</sup> F. A. Devillanova, *Handbook of chalcogen chemistry. New perspectives in sulfur, selenium and tellurium*, **2007**, RSC Publishing, Cambridge

<sup>44</sup> H. J. Reich, S. Wollowitz, *Org. React.* **1993**, *44*, 1

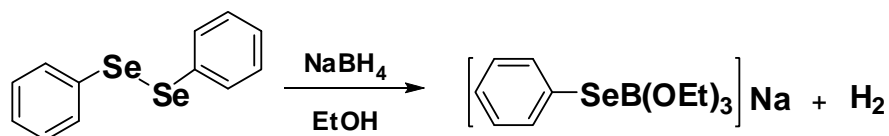
<sup>45</sup> K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697



Esquema 5. Selenolato en la apertura de epóxidos

Desde hace tres décadas, el fenilselenuro de sodio ( $\text{PhSeNa}$ ) ha sido el reactivo más empleado como equivalente sintético de selenio nucleofílico y se puede obtener mediante distintos procedimientos<sup>46</sup> y dependiendo del método su nucleofilicidad se ve alterada.<sup>47</sup>

Si el diselenuro de fenilo ( $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ ) se trata con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) en etanol se observa la formación de una disolución transparente que contiene al complejo fenilselenoborato de sodio,  $\text{NaPhSeB}(\text{OEt})_3$  (Esquema 6), el cual es útil para la apertura de epóxidos, pero no lo suficiente nucleofílico para la ruptura de un éster. Aparentemente la nucleofilia del anión  $\text{PhSe}^-$  se encuentra comprometida por la formación del complejo con trietoxiborano.



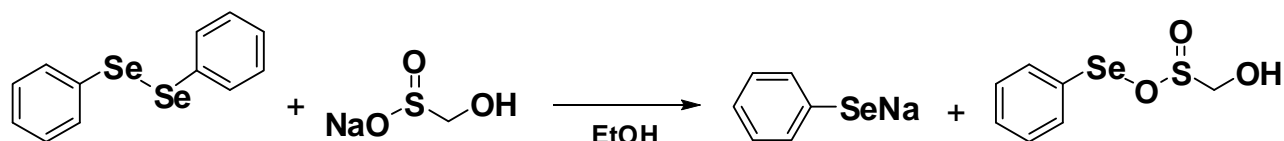
Esquema 6. Formación del fenilselenoborato de sodio

La reacción descrita anteriormente, es altamente exotérmica y libera grandes cantidades de hidrógeno, por lo que no es un método muy atractivo para la preparación a gran escala del fenilselenuro. Una fuente más conveniente de  $\text{PhSe}^-$  parece ser la reacción del diselenuro de fenilo con hidroximetansulfoxilato de sodio (Esquema 7).<sup>48</sup>

<sup>46</sup> P. A. Grieco, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 15, 1869; b) R. M. Scarborough, A. B. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4361;

<sup>47</sup> S. B. Ley, I. A. O'Neil, C. M. Low, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5363; b) D. Liotta, W. Markiewicz, H. Santiesteban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4365

<sup>48</sup> H. J. Reich, F. Chow, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 6638



Esquema 7. Formación de seleniuro por reducción con NaOSOCH<sub>2</sub>OH

Otros agentes reductores que se usan comúnmente para este fin, son la hidracina,<sup>49</sup> el magnesio en metanol,<sup>50</sup> el yoduro de samario (II) en THF,<sup>51</sup> el trietilborohidruro de litio en THF<sup>52</sup> y el monóxido de carbono en agua.<sup>53</sup> Existen dos procedimientos generales para producir disoluciones no complejadas de PhSe<sup>-</sup> en medio aprótico: la reducción de Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> con sodio o potasio metálico en THF y la reducción de Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> con hidruro de sodio o potasio en THF.<sup>54</sup>

A partir de lo anterior, se pueden hacer ciertas deducciones en relación a la reactividad de los PhSeM: a mayor carácter iónico de las especies, mayor es su reactividad, lo que se justifica experimentalmente por la obtención de altos rendimientos utilizando PhSeNa en comparación con PhSeLi, la nucleofilia de los compuestos de selenio es más efectiva en solventes apróticos que en solventes próticos y las especies que complejan selectivamente el contraión, incrementan la reactividad del anión.<sup>55</sup>

Frecuentemente, se comparan los compuestos organosulfurados para racionalizar las propiedades de los compuestos selenados. Lo anterior es un buen enfoque, considerando que la química de estos elementos es cualitativamente similar. Sin embargo, existen algunas características de los compuestos de selenio que hacen a este elemento más adecuado para múltiples transformaciones sintéticas, una de ellas es la diferencia en energías del enlace calcógeno-carbono.<sup>56</sup>

<sup>49</sup> L. Syper, J. Mlochowski, *Synthesis*, **1984**, 439

<sup>50</sup> W. H. Günter, *J. Org. Chem.* **1867**, *32*, 3929

<sup>51</sup> M. Sekiguchi, H. Tanaka, N. Takami, A. Ogawa, I. Ryu, N. Sonoda, *Heteroat. Chem.* **1991**, *2*, 427

<sup>52</sup> J. A. Gladys, J. L. Hornby, J. E. Garbe, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1204

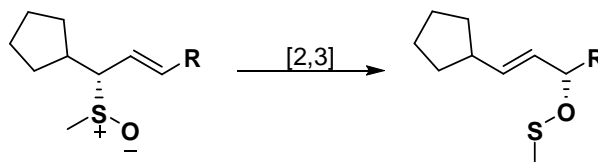
<sup>53</sup> H. Maeda, T. Matsuya, N. Kambe, N. Sonoda, S. Fujiwara, T. Shin-ikeb, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12159 b) Y. Nishiyama, A. Katsuura, A. Negoro, S. Hamanaka, N. Miyoshi, Y. Yamana, A. Ogawa, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3776, c) Y. Nishiyama, S. Hamanaka, A. Ogawa, S. Murai, N. Sonoda, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1059, d) N. Sonoda, K. Kondo, K. Nagano, N. Kambe, F. Morimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 308

<sup>54</sup> R. A. Rosi, A. B. Peñeñory, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4580, b) P. Down, P. Kennedy, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 935, c) A. B. Harvey, J. R. Doring, A. C. Morrissey, *J. Phys. Chem.* **1969**, *50*, 4949

<sup>55</sup> D. L. Klayman, G. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*(1), 197

<sup>56</sup> D. M. Freudendahl, S. A. Shahzad, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 164

De acuerdo a la periodicidad química de estos elementos se observa que la fuerza de este enlace disminuye al descender en el grupo, es por eso que los procesos que involucran la ruptura de esta unión ocurren a una mayor velocidad que los procesos para su formación. Las transposiciones sigmatrópicas [2,3] y las eliminaciones *syn* son un claro ejemplo de este fenómeno (Esquema 8).<sup>57</sup>



Esquema 8. Transposición sigmatrópica [2,3] de sulfóxido

Es de esperar que los selenoles y los aniones selenuro presenten un mayor carácter nucleofílico que las correspondientes especies sulfuradas, lo que propicia que la formación del enlace C-Se sea un proceso relativamente simple. Los aniones selenuro ( $\text{Se}^{2-}$  y  $\text{RSe}^-$ ) son menos básicos que los correspondiente sulfuros y por lo tanto mejores grupos salientes.<sup>58</sup>

## 2.2.2 SELENOAMIDAS

Las selenoamidas son intermediarios útiles en muchas transformaciones sintéticas<sup>59</sup> y esencialmente son utilizadas como bloques constructores para la preparación de diversos compuestos de interés biológico.<sup>60</sup>

En la literatura, se encuentran pocos informes de síntesis de selenoamidas en comparación con sus análogos azufrados, debido entre otros factores a su difícil preparación y a la inestabilidad mencionada anteriormente. Sin embargo, se ha demostrado que estos compuestos pueden llegar a presentar estabilidad termodinámica dependiendo de la naturaleza y número de sustituyentes. Así, la estabilidad de las selenoamidas se incrementa de acuerdo al número de sustituyentes: primaria < secundaria < terciaria.<sup>61</sup>

<sup>57</sup> A. W. Murray, *Sigmatropic Rearrangements: [2,3]-Migrations in Organic Reaction Mechanisms*, **2001**, John Wiley & Sons

<sup>58</sup> C. J. Stirling, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 198

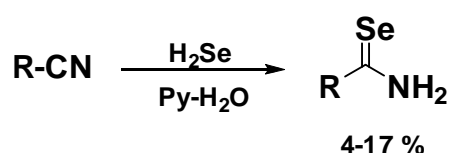
<sup>59</sup> H. Ishihara, M. Koketsu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408; b) H. Ishihara, M. Koketsu, *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 195

<sup>60</sup> T. Murai, *Topics in Current Chemistry*, **2005**, Vol. 251, Springer, GmbH

<sup>61</sup> M. Koketsu, H. Ishihara, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *4*, 15

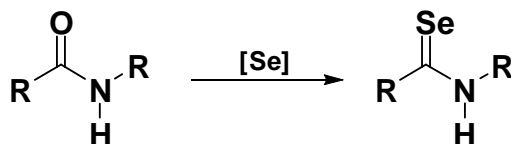
Recientemente se ha descubierto que las selenoamidas presentan una reactividad tipo carbenoide cuando se tratan con cobre en polvo, induciendo dimerización, inserción intramolecular y ciclopropanación.<sup>62</sup>

Las selenoamidas primarias, se preparaban inicialmente por la adición de H<sub>2</sub>Se a alquil o aril nitrilos (RCN) generando el producto correspondiente en bajos rendimientos (Esquema 9).<sup>63</sup> Actualmente se pueden preparar a partir de amidas por la reacción con P<sub>2</sub>Se<sub>5</sub> o con mezclas de fósforo rojo y selenio en reflujo de xileno. Sin embargo, estos procedimientos arrojan resultados desfavorables con rendimientos entre 4 y 17 %



Esquema 9. Formación de selenoamidas primarias

Por esta razón, se han desarrollado métodos con otros agentes selenantes para obtener los compuestos deseados a partir de amidas en mejores rendimientos. Dichos agentes incluyen al *tris*(trimetilsilil)monoselenofosfato de potasio, selenobenzoato de sodio,<sup>64</sup> LiAlHSeH, NaHSe, Al<sub>2</sub>Se<sub>3</sub>, (Me<sub>2</sub>Al)<sub>2</sub>Se,<sup>65</sup> (Et<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>WSe<sub>4</sub> y el reactivo de Woolins<sup>66</sup> (Esquema 10).



Esquema 10. Formación de selenoamidas a partir de amidas

<sup>62</sup> T. Mitamura, *Org. Lett.* **2009**, 11(10), 2045

<sup>63</sup> K. Geisler, W. -D. Pfeiffer, A. Künzler, H. Below, E. Bulka, P. Langer, *Synthesis* **2004**, 875; b) K. Geisler, A. Jacobs, A. Künzler, M. Mathes, J. Girsleit, B. Zimmermann, E. Bulka, W. -D. Pfeiffer, P. Langer, *Synthesis* **2002**, 1983; c) X. R. Zhao, M. D. Ruan, W. Q. Fan, X. J. Xhou, *Synthetic Commun.* **1994**, 24, 1761; d) L. -L. Lai, D. H. Reid, *Synthesis* **1993**, 870

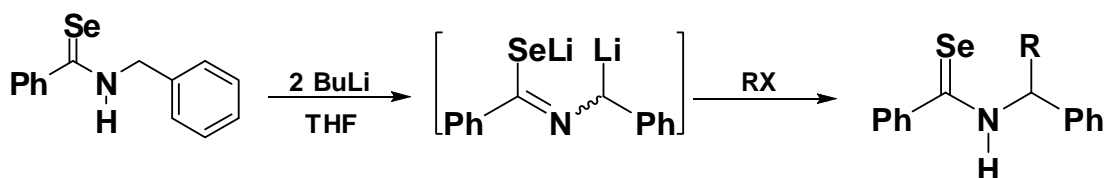
<sup>64</sup> H. Ishihara, K. Yoshimura, M. Koketsu, *Chem. Lett.* **1998**, 1287

<sup>65</sup> M. Segi, T. Takahashi, H. Ichinose, G. Ming, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 51, 7865

<sup>66</sup> G. Hua, Y. Li, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5251; b) P. Bhattacharyya, J. D. Woollins, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5949

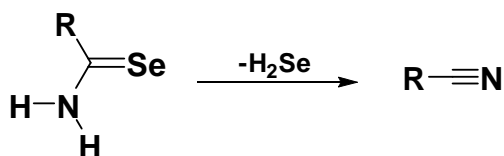
### 2.2.2.1 REACTIVIDAD

Como ya se ha mencionado, el grupo selenoacarbonilo presenta mayor reactividad que sus correspondientes análogos oxigenados y sulfurados. Esta reactividad depende de la naturaleza del derivado mono o disustituido.<sup>67</sup> Se ha demostrado que la desprotonación de selenoamidas conduce a la formación de dianiones que pueden reaccionar con varios electrófilos para la obtención de selenoamidas sustituidas en posición  $\alpha$  al nitrógeno (Esquema 11).<sup>68</sup>



Esquema 11. Sustitución de selenoamida secundaria en posición  $\alpha$  al nitrógeno

Se ha descrito que las selenoamidas son especies más estables que los selenoésteres correspondientes. Las selenoamidas primarias son menos estables que las secundarias o que las selenoamidas terciarias, debido a que pueden perder seleniuro de hidrógeno y producir nitrilos (Esquema 12)



Esquema 12. Formación de nitrilos a partir de selenoamidas

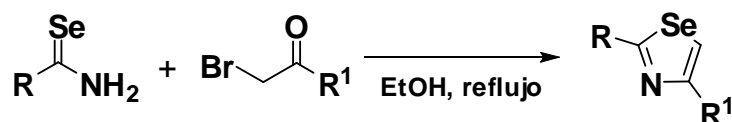
Las selenoamidas aromáticas primarias son moderadamente estables a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno y al igual que las alifáticas, cuando se exponen al aire, se convierten lentamente en nitrilos, agua y selenio elemental.<sup>69</sup>

<sup>67</sup> R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos, *Selenium: Comprehensive Organometallic Chemistry III*, **2007**, Vol. 9, Elsevier

<sup>68</sup> T. Murai, H. Aso, S. Kato, *Org. Lett.* **2002**, 4(8), 1407

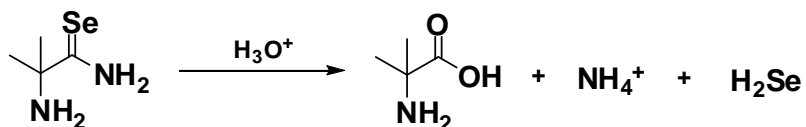
<sup>69</sup> A. Ogawa, J. I. Miyajima, Y. Karaasaki, S. Murai, N. Sonoda, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 384

Es bien sabido que las selenoamidas son bastante útiles como intermediarios para la formación de heterociclos y sus derivados: selenazoles, furanos, pirroles, tiofenos, piridazinas, entre otros (Esquema 13).<sup>70</sup> Así, los selenazoles y las selenazinas pueden ser obtenidas por la reacción de una selenoamida o selenourea con los nucleófilos apropiados. La reacción de selenoamidas primarias con  $\alpha$ -halocetonas, con haluros de haloacilo o con cetonas, producen derivados del 1,3-selenazol.



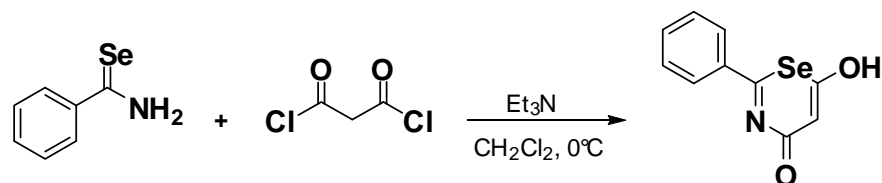
Esquema 13. Formación de heterociclos a partir de selenoamidas

Desde hace cuatro décadas se conoce que la hidrólisis de una selenoamida primaria produce el ácido carboxílico correspondiente. Por ejemplo, la hidrólisis de la 2-amino-2-metilselenopropionamida conlleva al ácido 2-amino-2-metilpropiónico, a la sal de amonio y al seleniuro de hidrógeno (Esquema 14).<sup>71</sup>



Esquema 14. Síntesis de  $\alpha$ -aminoácido a partir de selenoamidas

La reactividad de la selenoamidas se ha explorado también mediante la reacción de anillación entre una selenoamida primaria y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas o compuestos 1,3-dicarbonílicos, lo cual genera 1,3-selenazinas. Por ejemplo, la reacción en condiciones suaves entre la selenobenzamida y el cloruro de malonilo produce un derivado de 1,3-selenazinas (Esquema 15).<sup>72</sup>



Esquema 15. Formación de 1,3-selenazina

Asimismo, las reacciones de alquilación y de acilación de selenoamidas ocurren rápidamente y con altos rendimientos en el átomo de selenio (Esquema 16).<sup>73</sup>

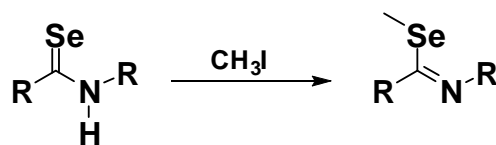
<sup>70</sup> K. Geisler, A. Künzler, H. Below, E. Bulka, W. –D. Pfeiffer, P. Langer, *Synlett* **2003**, 8, 1195

<sup>71</sup> F. Asinger, H. Berding, *Monatsh. Chem.* **1968**, 99, 2072

<sup>72</sup> M. Koketsu, S. Hiramatsu, H. Ishihara, *Chem. Lett.* **1999**, 485

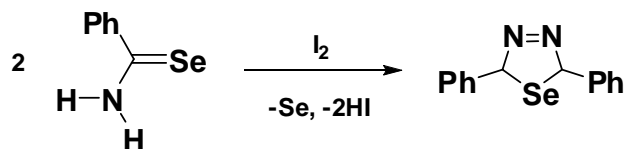
<sup>73</sup> C. O. Maese, W. Walter, H. Mrotzek, H. Miryai, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 956; b) H. G. Mautner, S. H. Chu, C. M. Lee, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3671





Esquema 16. Alquilación de selenoamida secundaria

El proceso oxidativo en las selenoamidas primarias conduce generalmente a la formación de heterociclos. Por ejemplo, la benzamida produce selenadiazol cuando se trata con yodo (Esquema 17).<sup>74</sup>



Esquema 17. Formación del selenadiazol

### 2.2.3 SELENIO Y EL CÁNCER

Las células de un organismo generan una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) como resultado del metabolismo de compuestos oxigenados. Evidentemente, la exposición celular a estas especies reactivas es inevitable. Las ROS más comunes son los radicales superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y los radicales hidroxilo ( $HO^{\bullet}$ ) y causan la degeneración de biomacromoléculas induciendo estrés oxidativo. Se ha sugerido que estas especies se generan *in vivo* en la mitocondria celular de fagocitos, incluyendo los granulocitos y los monocitos macrófagos. El oxígeno alternativamente puede reaccionar con el óxido nítrico (NO) para generar otras ROS altamente tóxicas.

<sup>74</sup> W. Becker, J. Meyer, *Ber.* **1904**, 2550

Varias enzimas antioxidantes, incluyendo la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), tioredoxin reductasa (TrxR), selenoproteína P (SeP),<sup>75</sup> selenoproteína W (SeW),<sup>76</sup> selenoproteína 15 kDa (Sep15)<sup>77</sup> y la glutatión peroxidasa (GPx) (estas últimas consideradas selenoenzimas) y vitaminas antioxidantes (Vitaminas C y E) atrapan y eliminan directamente a las ROS.<sup>78</sup>

Durante las últimas tres décadas, día a día se generan más evidencias sobre la relación que existe entre los disturbios en el estado redox intracelular y distintos padecimientos en el hombre. Estas patologías van desde enfermedades neurodegenerativas, diabetes mellitus, glaucoma y varios tipos de cáncer.<sup>79</sup> En este último padecimiento, existe una conexión entre la pérdida de la capacidad antioxidante del organismo debido a los altos niveles de ROS, el daño al DNA y el desarrollo del cáncer.<sup>80</sup>

Sin embargo, algunos tipos de cáncer han demostrado tener buena respuesta al tratamiento por numerosos compuestos organoselenados.<sup>81</sup> Es por ello, que algunos investigadores<sup>82</sup> consideraron la posibilidad de encontrar eficiencia de compuestos organoselenados para atrapar y eliminar las ROS, desarrollando un estudio para determinar la actividad de selenoamidas para atrapar agentes oxidantes *in vitro*.<sup>83</sup>

A partir de estos hechos, muchos proyectos se han dirigido a la síntesis de compuestos organoselenados con la posibilidad de encontrar actividad biológica contra esta patología.

---

<sup>75</sup> V. Mostert, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *376*, 433

<sup>76</sup> P. D. Whanger, *Cell. Mol. Life Sci.* **2000**, *57*, 1846

<sup>77</sup> B. Moghadaszadeh, A. H. Beggs, *Physiology* **2006**, *21*, 307

<sup>78</sup> J. Köhrle, *Methods Enzymol.* **2002**, *347*, 125; b) A. B. Swanson, D. G. Hafeman, W. G. Hoekstra, *Science* **1973**, *173*, 588

<sup>79</sup> R. Daiie-Donne, R. Rossi, D. Colombo, D. Giustarini, F. Milzani, *Clin. Chem.* **2006**, *52*, 601

<sup>80</sup> T. Finkel, N. J. Holbrook, *Nature* **2000**, *408*, 239

<sup>81</sup> K. P. Bhabak, G. Mugesh, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4594

<sup>82</sup> H. Rikisishi, *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 91; b) O. Mieke, L. Schomburg, J. Buentzel, K. Kisters, R. Moecke, *Molecules* **2009**, *14*, 3975

<sup>83</sup> H. Takahashi, A. Nishina, H. Kimura, K. Motoki, M. Koketsu, H. Ishihara, *Eur. Pharm. Sci.* **2004**, *23*, 207

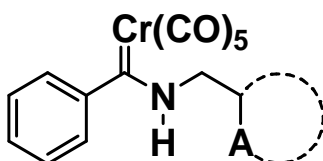
## **3. OBJETIVOS**

### 3.1 Objetivo General:

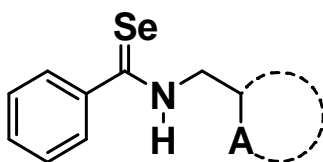
- Desarrollar una nueva ruta sintética para la formación de fenilselenoamidas mediante el uso de carbenos de Fischer en un número reducido de etapas y una vez obtenidas, evaluar su posible actividad biológica frente a diferentes líneas celulares cancerosas.

#### 3.1.1 Objetivos Particulares:

- Realizar la síntesis de diferentes aminocarbenos de Fischer mediante la aminólisis del [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0) con diferentes aminas funcionalizadas en la posición 2.



- Desarrollar la síntesis de las diferentes fenilselenoamidas mediante una desmetalación seleniurativa de los correspondientes aminocarbenos de Fischer empleando el agente selenante [Se/NaBH<sub>4</sub>].



- Caracterizar todos los compuestos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) y de ser posible por difracción de rayos X de monocristal.
- Comprobar la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en las selenoamidas sintetizadas mediante un estudio de RMN <sup>1</sup>H de temperatura variable.
- Estudiar el efecto de los compuestos selenocarbonílicos sobre distintas líneas celulares humanas cancerosas (Próstata, Glía de sistema nervioso central, Leucemia, Colon, Mama y Pulmón) como probables agentes citotóxicos.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

## 4.1 INSTRUMENTOS Y REACTIVOS UTILIZADOS

Todos los reactivos utilizados son marca Sigma-Aldrich Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. El THF fue secado sobre sodio, empleando benzofenona como indicador, bajo atmósfera de nitrógeno, los demás disolventes utilizados fueron adquiridos de proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 utilizando la técnica de pastilla de KBr o película. La espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizó en un espectrómetro JEOL Eclipse +300 a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y a 75 MHz para  $^{13}\text{C}$  y un equipo Varian Inova de 500 MHz para la RMN de  $^1\text{H}$  de temperatura variable, utilizando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y acetonitrilo ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) usando TMS como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-SX102A para la técnica de átomos rápidos ( $\text{FAB}^+$ ) y como matriz el alcohol nitrobenílico y polietilenglicol y para la técnica de ionización por impacto electrónico (IE) los espectros fueron adquiridos en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505 HA utilizando una energía de ionización de 70 eV.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de  $\text{K}\alpha$  (0.71073 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97 y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full-matrix least-squares on  $F^2$ ). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ( $^\circ$ ).<sup>84</sup>

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra (malla 100-125) o gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo ó hexano/cloruro de metileno. Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II y los valores no están corregidos.

<sup>84</sup> (a) G. M. Sheldrick, SHELXL-97. *Program for Refinement of Crystal Structures*, University of Geottingen, Germany. **1997**; (b) G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. Canalli, *J. Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435

## 4.2 PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD

Los compuestos fueron probados *in vitro* frente a las líneas celulares humanas cancerosas de próstata (PC-3), glía de sistema nervioso central (U251), leucemia (K526), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU) proporcionadas por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América. La citotoxicidad fue determinada utilizando el colorante de unión a proteínas sulforodamida B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, como está descrito en el protocolo establecido por el NCI.<sup>85</sup>

Las líneas celulares fueron sembradas en un medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino, una disolución 2mM de L-glutamina, 1000 unidades/ml de penicilina G, 1000 µg/mL de sulfato de estreptomicina, 25 µg/mL de anfotericina B (Gibco) y 1% de aminoácidos no esenciales marca Gibco®. Todas las células se incubaron a 37 °C en atmósfera húmeda y al 5% de dióxido de carbono. La viabilidad de las células utilizadas en los experimentos excede el 95% como fue determinado con el azul de tripano.

Las células fueron removidas de los matraces de cultivo de tejido y se suspendieron con medio fresco, tomando 100 µL de la suspensión de células conteniendo 5000 o 10000 células y se depositaron en una placa con 96 pozos para microtitulación, el material se incubó a 37 °C por 24 h en una atmósfera al 5% de dióxido de carbono, subsecuentemente se adicionaron 100 µL de una disolución de los compuestos de prueba con una concentración de 1.0 a 50.0 µM, exponiendo los cultivos por 48 h al contacto con dichos compuestos.

Después del periodo de incubación, las células se fijaron al sustrato plástico utilizando 50 µL de una solución acuosa al 50 % de ácido tricloroacético en frío. Las placas fueron incubadas a 4 °C, posteriormente lavadas con agua y secadas con aire. Las células fijadas se tiñeron por la adición de una solución al 0.4 % de SRB, el remanente de esta solución fue removido utilizando una solución acuosa al 1 % de ácido acético.

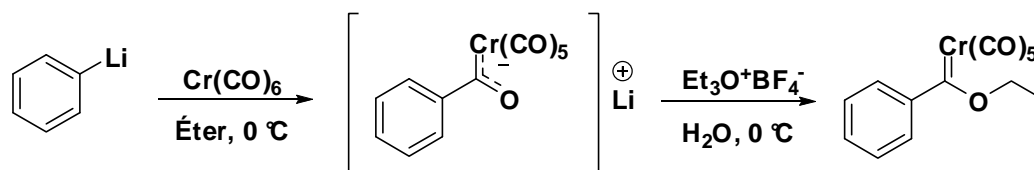
Las placas fueron secadas al aire y el colorante unido a las proteínas fue solubilizado al añadir 100 µL de una solución 10 mM de Tris, finalmente las placas se colocaron en un agitador por 5 min y se determinó su absorción a 515 nm utilizando un lector de placas de ELISA (Bio-Tex Instruments).

---

<sup>85</sup> A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Goodrich, H. Campbell, J. Mayo, M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *38*, 757

### 4.3 SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS

La primera etapa de nuestra estrategia sintética consiste en la obtención del [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0) **I** mediante una modificación al método propuesto por el grupo de investigación del Dr. López-Cortés.<sup>86</sup> De acuerdo a esta propuesta, a una suspensión de hexacarbonilo de cromo **1** (1 eq) en éter etílico anhidro (20 mL) bajo atmósfera inerte y a 0 °C se adiciona por goteo lento una solución 1.7 M de fenillitio **2** (1.7 eq) y con una posterior alquilación utilizando  $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$  **3** (1.5 eq) a temperatura ambiente, se obtiene el complejo deseado en buenos rendimientos (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis del [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

La purificación del etoxicarbeno **I** se realizó mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano, obteniéndose un aceite rojo con un rendimiento del 80 %.

### 4.4 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS FENILAMINOCARBENOS DE FISCHER CROMO (0) **IIIb** y **IIIc**

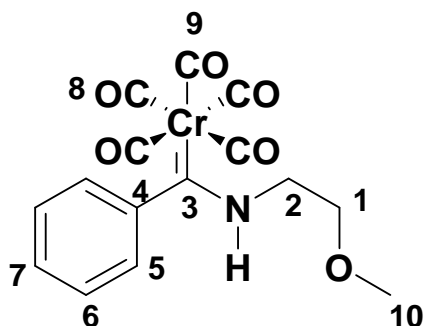
A una disolución de 1 g (4.42 mmol) del [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0) en éter etílico (15 mL) se adicionaron a temperatura ambiente 3 eq. de la amina correspondiente, la reacción se mantiene bajo agitación constante por 10 min. Al término de este tiempo, se evaporó el disolvente, se adicionaron 25 mL de agua y se extrajo con cloruro de metileno (2 X 25 mL), la fase orgánica se secó utilizando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente. Finalmente, el producto obtenido fue purificado por cromatografía flash utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluyente una mezcla de hexano-cloruro de metileno 50-50. Para el caso de los aminocarbenedos **IIIa**<sup>87</sup> y **IIIc**,<sup>88</sup> se prepararon mediante los métodos ya descritos en la literatura y al caracterizar estos compuestos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, se obtienen señales idénticas a las informadas previamente.

<sup>86</sup> J. G. López-Cortés, L. F. Contreras de la Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229

<sup>87</sup> T. S. Powers, W. D. Wulff, J. Quinn, Y. Shi, W. Jiang, R. Hsung, M. Parisi, A. Rahm, X. W. Jjiang, G. P. Yup, A. L. Rheingold, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 182

<sup>88</sup> K. Weiss, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1868





**[(fenil)(2-metoxietilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (III b)**

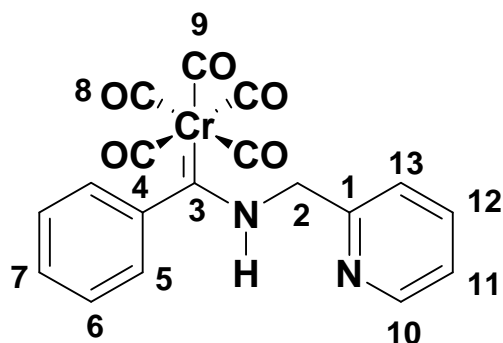
Sólido amarillo (99 %). P.f. 82-84 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  9.41 (s, 1H, NH) (*E*),  $\delta$  8.92 (s, 0.54, NH) (*Z*),  $\delta$  7.42 (m, 2H, H-5),  $\delta$  7.24 (m, 1H, H-7) (*E*),  $\delta$  7.01 (m, 1H, H-7) (*Z*),  $\delta$  6.79 (m, 2H, H-6),  $\delta$  4.27 (m, 2H, H-2),  $\delta$  3.78 (m, 2H, H-1),  $\delta$  3.45 (m, 3H, H-10).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  282.0 (C-3) (*E*),  $\delta$  279.4 (C-3) (*Z*),  $\delta$  223.6 (C-9) (*E*),  $\delta$  223.5 (C-9) (*Z*),  $\delta$  217.2 (C-8) (*E*),  $\delta$  217.3 (C-8) (*Z*),  $\delta$  149.7 (C-4) (*E*), 155.0 (C-4) (*Z*),  $\delta$  128.7 (C-7) (*E*),  $\delta$  128.5 (C-7) (*Z*),  $\delta$  127.8 (C-6) (*E*),  $\delta$  126.8 (C-6) (*Z*),  $\delta$  119.1 (C-5) (*E*),  $\delta$  121.2 (C-5) (*Z*),  $\delta$  70.1 (C-1),  $\delta$  50.1 (C-2) (*E*),  $\delta$  52.9 (*Z*).

**EM-FAB $^+$  (*m/z*, %a. r.):** 355 (7) [ $\text{M}^{+}$ ], 327 (19) [ $\text{M}^{+}-\text{CO}$ ], 299 (21) [ $\text{M}^{+}-2\text{CO}$ ], 271(36) [ $\text{M}^{+}-3\text{CO}$ ], 243 (92) [ $\text{M}^{+}-4\text{CO}$ ], 215 (68) [ $\text{M}^{+}-5\text{CO}$ ].

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3297 (NH), 2053, 1940, 1915 y 1887 (Cr-CO)



**[(fenil)(*N*-piridin-2-ilmetilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (III d)**

Sólido amarillo (97 %). P.f. 93-95 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  10.64 (s, 1H, NH) (*E*),  $\delta$  10.13 (s, 1H, NH) (*Z*),  $\delta$  8.68 (s, 1H, H-10) (*E*),  $\delta$  8.53 (s, 1H, H-10) (*Z*),  $\delta$  7.79 (s, 2H, H-5) (*E*),  $\delta$  7.70 (s, 2H, H-5) (*Z*),  $\delta$  7.43-6.87 (m, 6H, H-5,6,11,12,13),  $\delta$  4.39 (s, 2H, H-2) (*E*),  $\delta$  5.34 (s, 2H, H-2) (*Z*).

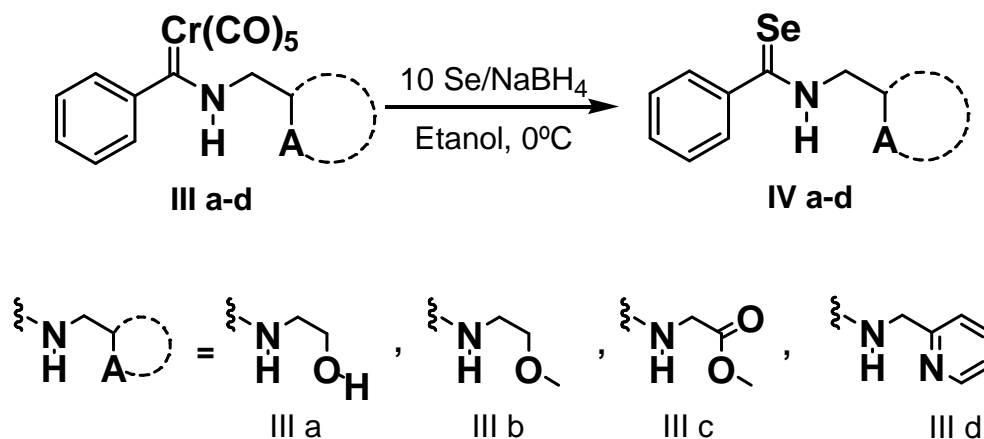
**RMN de  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  282.6 (C-3) (*E*),  $\delta$  278.4 (C-3) (*Z*),  $\delta$  223.6 (C-9),  $\delta$  217.2 (C-8) (*E*),  $\delta$  217.5 (C-8) (*Z*),  $\delta$  153.2 (C-1) (*E*),  $\delta$  155.2 (C-1) (*Z*),  $\delta$  152.9 (C-10) (*E*),  $\delta$  150.7 (C-10) (*Z*),  $\delta$  149.5 (C-4) (*E*),  $\delta$  149.2 (C-4) (*Z*),  $\delta$  137.4 (C-12) (*E*),  $\delta$  137.3 (C-12) (*Z*),  $\delta$  128.8 (C-7) (*E*),  $\delta$  128.5 (C-7) (*Z*),  $\delta$  127.8 (C-6) (*E*),  $\delta$  126.9 (C-6) (*Z*),  $\delta$  123.4 (C-13) (*E*),  $\delta$  123.3 (C-13) (*Z*),  $\delta$  122.3 (C-11) (*E*),  $\delta$  121.7 (C-11) (*Z*),  $\delta$  121.5 (C-5) (*E*),  $\delta$  118.9 (C-5) (*Z*),  $\delta$  53.2 (C-2) (*E*),  $\delta$  56.0 (C-2) (*Z*).

**EM-FAB $^+$  (*m/z*, % a. r.):** 388 (10) [ $\text{M}^{+\bullet}$ ], 360 (13) [ $\text{M}^{+\bullet}\text{-CO}$ ], 332 (21) [ $\text{M}^{+\bullet}\text{-2CO}$ ], 304 (60) [ $\text{M}^{+\bullet}\text{-3CO}$ ], 276 (86) [ $\text{M}^{+\bullet}\text{-4CO}$ ], 248 (55) [ $\text{M}^{+\bullet}\text{-5CO}$ ].

**IR  $\nu_{\text{max}}$  (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3305 (NH), 2064, 1940, 1890 (Cr-CO)

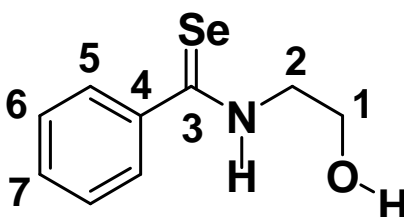
#### 4.5 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LAS FENILSELENOAMIDAS IVa-d

En un matraz de bola de 100 mL bajo atmósfera de nitrógeno, se prepara una suspensión equimolar de Se y  $\text{NaBH}_4$  (10 eq.) en etanol (30 mL) a 0 °C. La mezcla se deja reaccionando por 5 min. a dicha temperatura y posteriormente se deja subir la temperatura a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 30 minutos. Una vez transcurrido el tiempo de reacción y con ayuda de un embudo de adición, se agregó una disolución etanólica (15 mL) de 1 g del correspondiente aminocarbeno de Fischer cromo (0) (**IIIa-d**) (1 eq.) en una proporción 1:10 con respecto a la mezcla selenante (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de selenoamidas

La nueva mezcla se deja en agitación constante por 25 min. Concluido este tiempo, se elimina el disolvente de reacción en un evaporador rotatorio, se extrae con cloruro de metileno y se lava con dos fracciones de agua. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente. Finalmente, el producto resultante se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria alúmina neutra y como fase móvil mezclas de hexano-cloruro de metileno.



**N-(2-hidroxietyl)benzoselenoamida (IVa)**

Sólido amarillo (94.0 %). P.f. 78-81 °C

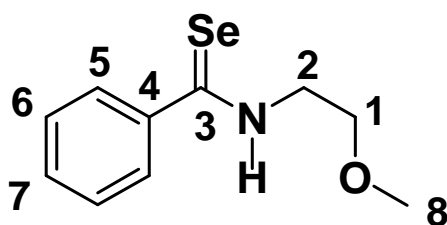
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, ppm):** δ 9.27 (s, 1H, NH), δ 7.73 (m, 2H, H-5), δ 7.41 (m, 1H, H-7), δ 7.38 (m, 2H, H-6), δ 3.88 (m, 4H, H-1 y H-2), δ 3.13 (m, 1H, OH).

**RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 204.6, (C=Se, C-3), δ 145.5 (C<sub>ipso</sub>, C-4), δ 131.4 (C-7), δ 128.8 (C-5), δ 127.6 (C-6), δ 59.3 (C-2), δ 53.0 (C-1).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z, % a. r.):** [M<sup>+</sup>] 229 (62.5), [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] 211 (7.03), [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>Se] 147 (60.15), [PhCNH]<sup>+</sup> 104 (100)

**IR v<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3229 (OH), 3173 (NH), 1555 (C=Se).

**EM-AR (FAB<sup>+</sup>):** m/z 229.0084 (calculada para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ONSe) Observada [M<sup>+</sup>] 229.0083.



**N-(2-metoxietyl)benzoselenoamida (IVb)**

Sólido color amarillo (84 %). P.f. 97-99 °C

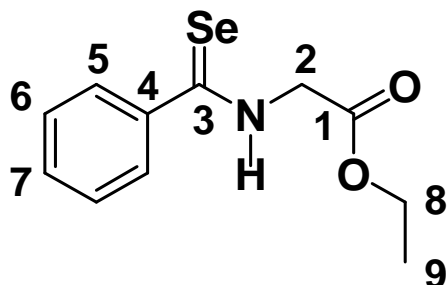
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 8.49 (s, 1H, NH), δ 7.76 (m, 2H, H-5), δ 7.40 (m, 3H, H-6 y H-7), δ 4.04 (m, 2H, H-2), δ 3.71 (m, 2H, H-1), δ 3.38 (m, 3H, H-8).

**RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 204.6 (C=Se, C-3), δ 144.9 (C-4), δ 131.2 (C-7), δ 128.7 (C-5), δ 126.7 (C-6), δ 69.4 (C-2), δ 49.9 (C-1)

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z, % a. r.):** [M<sup>+</sup>] 243 (33.2), [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>Se] 162 (25), [PhCNH]<sup>+</sup> 104 (100)

**IR v<sub>max</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3230 (NH), 1539 (C=Se)

**EM-AR (FAB<sup>+</sup>):** m/z 243.0241 (calculada para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ONSe) Observada [M<sup>+</sup>] 243.0245.



**2-(fenilselenoamido)acetato de etilo (IVc\*)**

Aceite naranja (97 %).

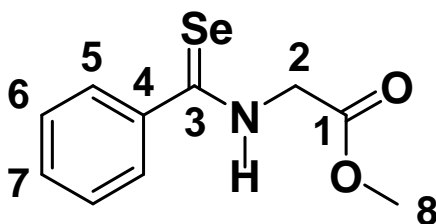
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 8.69 (s, 1H, NH), δ 7.80 (m, 2H, H-5), δ 7.50 (m, 1H, H-7), δ 7.36 (m, 2H, H-6), δ 4.52 (m, 2H, H-2), δ 4.30 (m, 2H, H-8), δ 1.33 (m, 3H, H-9).

**RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 204.4 (C=Se, C-3), δ 168.6 (C=O, C-1), δ 143.9 (C-4), δ 131.3 (C-7), δ 128.6 (C-5), 126.6 (C-6), δ 62.2 (C-8), δ 51.3 (C-2), δ 14.1 (C-9).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z, % a. r.):** [M<sup>+</sup>] 271 (66.4), [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>Se] 190 (67.18), [PhCNH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 105 (100)

**IR v<sub>max</sub> (película, cm<sup>-1</sup>):** 3302 (NH), 1743 (C=O), 1527 (C=Se).

**EM-AR (FAB<sup>+</sup>):** m/z 271.0190 (calculada para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>NSe) Observada [M<sup>+</sup>] 271.0194.



**2-(fenilselenoamido)acetato de metilo (IVc)**

Aceite naranja (17 %). La desmetalación seleniurativa se realiza en metanol.

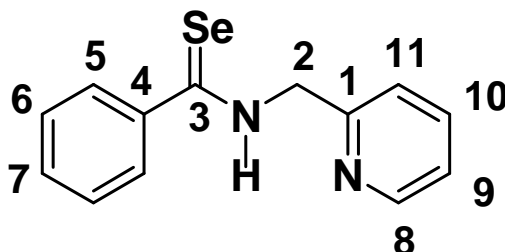
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 8.61 (s, 1H, NH), δ 7.81 (m, 2H, H-5), δ 7.79 – 7.38 (m, 3H, H-6 y H-7), δ 4.53 (m, 2H, H-2), δ 3.82 (m, 3H, H-8).

**RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):** δ 204.7 (C=Se, C-3), δ 169.0 (C=O, C-1), δ 143.9 (C-4), δ 131.4 (C-7), δ 128.6 (C-5), δ 126.6 (C-6), δ 52.9 (C-8), δ 51.1 (C-2).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z, % a. r.):** [M<sup>+</sup>] 257 (70.3), [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>Se] 176 (100), [PhCNH]<sup>+</sup> 104 (19.0)

**IR  $\nu_{max}$  (película, cm<sup>-1</sup>):** 3302 (NH), 1738 (C=O), 1527 (C=Se).

**EM-AR (FAB<sup>+</sup>):** m/z 256.9955 (calculada para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>NSe) Observada [M<sup>+</sup>] 256.9957.



**N-(2-picolil)benzoselenoamida (IVd)**

Sólido amarillo (69 %). P.f. 79-81 °C.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  10.10 (s, 1H, NH),  $\delta$  8.57 (m, 1H, H-10),  $\delta$  8.00 – 7.20 (m, 9H, H-5, H-6, H-7, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13),  $\delta$  5.03 (m, 2H, H-2).

**RMN de <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  202.6 (C=Se, C-3),  $\delta$  153.4 (C<sub>ipso</sub>, C-1),  $\delta$  148.8 (C-8),  $\delta$  144.2 (C-4),  $\delta$  137.1 (C-10),  $\delta$  131.1 (C-7),  $\delta$  128.5 (C-5),  $\delta$  126.8 (C-6),  $\delta$  122.9 (C-11),  $\delta$  122.1 (C-9),  $\delta$  53.8 (C-2).

**EM-IE<sup>+</sup> (m/z, % a. r.):** [M<sup>+</sup>] 276 (18.7), [M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>Se] 195 (31.25), [PhCNH]<sup>+</sup> 104 (100).

**IR  $\nu_{max}$  (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 3246 (NH), 1520 (C=Se).

**EM-AR (FAB<sup>+</sup>):** m/z 276.0237 (calculada para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Se) Observada [M<sup>+</sup>] 276.0244.

## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En México de 1998 a 2008, el porcentaje de defunciones por tumores malignos pasó de 12.4% a 13.4%, siendo el cáncer de mama la principal causa de defunciones por neoplasia en mujeres, mientras que en los varones, es actualmente el cáncer de próstata, superando al cáncer de tráquea, bronquios y pulmón.<sup>89</sup>

En investigaciones recientes, se ha demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de selenio y el riesgo de cáncer, encontrando que 200 µg por día de un suplemento de selenio reduce la incidencia del cáncer de próstata hasta en un 49%.<sup>90</sup> Bhattacharyya en el 2008, informa la reducción del tamaño de tumores andrógeno-dependientes al emplear una fuente apropiada de selenio como el ión selenito.<sup>91</sup> De igual manera, distintos estudios *in vivo* en una variedad de modelos de cáncer de próstata han confirmado que los compuestos de selenio inhiben el desarrollo y crecimiento de estos tumores.<sup>92</sup>

En este contexto, es importante mencionar que existe un creciente interés en el papel biológico de compuestos orgánicos que contienen un átomo de selenio en su estructura, por lo cual, actualmente algunos investigadores han dirigido su atención hacia la síntesis de heterociclos organoselenados debido a su potencial bioactividad y actividad farmacológica como antitumorales y antivirales.<sup>66, 93</sup>

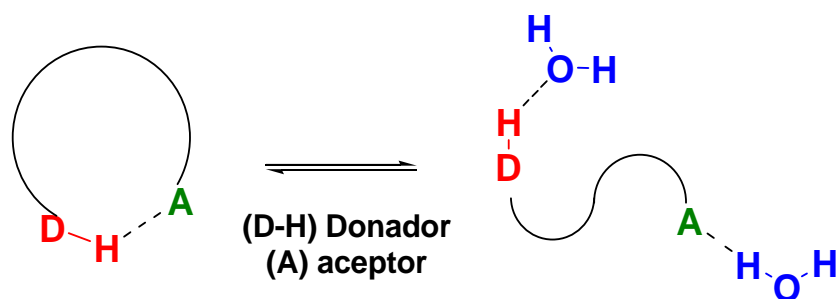


Figura 7. Equilibrio entre la conformación cerrada y abierta en moléculas capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares.

<sup>89</sup> INEGI. *Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales.* Febrero del 2010

<sup>90</sup> E. Szabo, *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 867

<sup>91</sup> R. S. Bhattacharyya, B. Husbeck, D. Feldman, S. J. Knox, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2008**, 72, 935

<sup>92</sup> A. Bode, Z. Dong, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, 9, 508

<sup>93</sup> D. R. Garud, M. Koketsu, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3319

Por otra parte, la mayoría de las moléculas orgánicas que muestran actividad biológica, invariablemente contienen grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno, haciéndolas más solubles y favoreciendo las interacciones específicas con su blanco biomolecular. Si se logra formar un enlace de hidrógeno intramolecular, puede existir un equilibrio entre una conformación cerrada creando un anillo temporal y una conformación abierta en la cual los grupos polares están expuestos al disolvente (Figura 7). Es claro, que las conformaciones cerradas serán más lipofílicas favoreciendo la permeabilidad a través de la membrana, mientras que la conformación abierta incrementará su solubilidad acuosa, dos conceptos esenciales en la química farmacéutica.<sup>94</sup>

Es por lo anterior que nuestro grupo de trabajo ha estado interesado en el diseño de moléculas bioactivas pequeñas, lo que nos ha llevado a la síntesis de una primera familia de selenoamidas, moléculas que contienen en su estructura tanto un átomo de selenio como grupos funcionales, que les permiten generar enlaces de hidrógeno intramoleculares, potencialmente citotóxicos. Para poder estudiar racionalmente la actividad citotóxica de estas selenoamidas, sobre distintas líneas celulares humanas cancerosas, hemos propuesto el siguiente modelo (Figura 8):

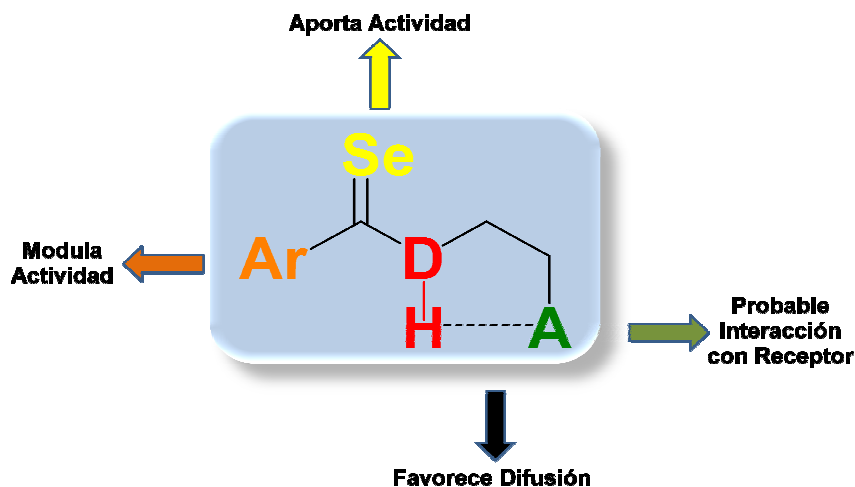


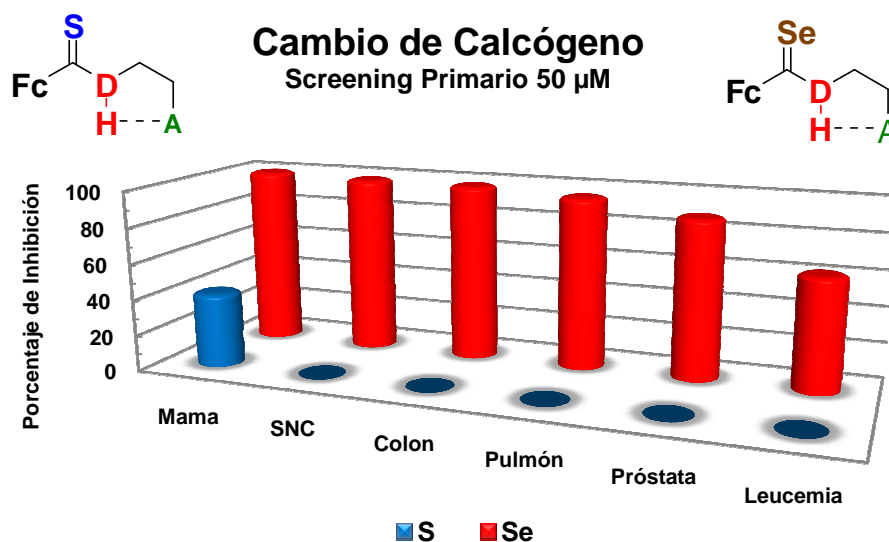
Fig. 8. Propiedades de las selenoamidas.

Un estudio preliminar con esta primera familia de selenoamidas<sup>95</sup> mostró que la presencia del átomo de selenio, es de suma importancia para la actividad citotóxica de estas moléculas, ya que cuando se cambia por otro calcógeno, como el azufre su actividad desaparece (Gráfico 1).

<sup>94</sup> B. Kuhn, P. Mohr, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2601

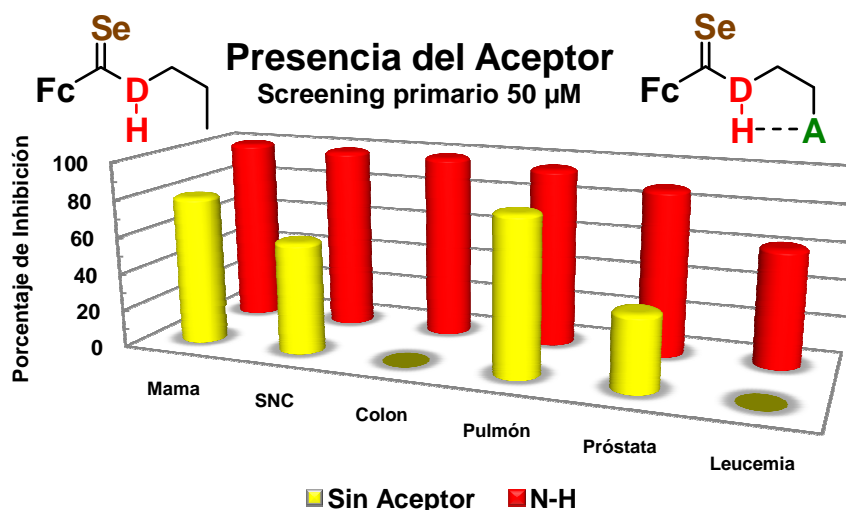
<sup>95</sup> J. J. Cazares, "Ferrocenilselenoamidas: Síntesis y actividad biológica", Tesis de Maestría, Instituto de Química-UNAM, México, **2010**





**Gráfico 1. Influencia del selenio en la actividad citotóxica.**

Asimismo, se buscó evaluar el efecto del grupo aceptor en la citotoxicidad, se observó que cuando no está presente el grupo hidroxilo, la actividad sobre algunas líneas celulares es moderada y en otras desaparece por completo (Gráfico 2), ya que probablemente este fragmento le permite interactuar con su blanco biomolecular.



**Gráfico 2. Presencia del grupo aceptor**

Finalmente, se decidió evaluar el efecto del átomo de hidrógeno involucrado en el enlace de hidrógeno intramolecular, observando que cuando este átomo de hidrógeno no se encuentra presente, la actividad citotóxica disminuye considerablemente en todos los casos, lo cual nos permite pensar que probablemente este átomo de hidrógeno puede realizar una interacción eficiente con su blanco biomolecular (Gráfico 3).

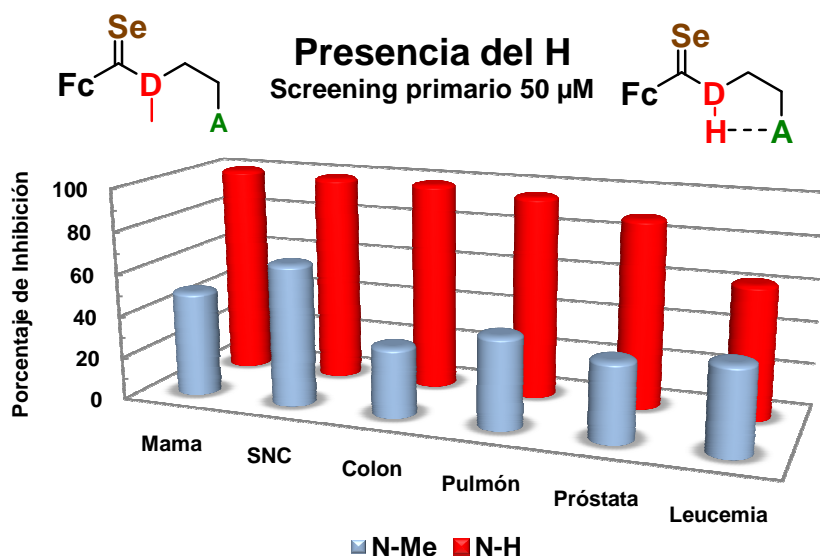


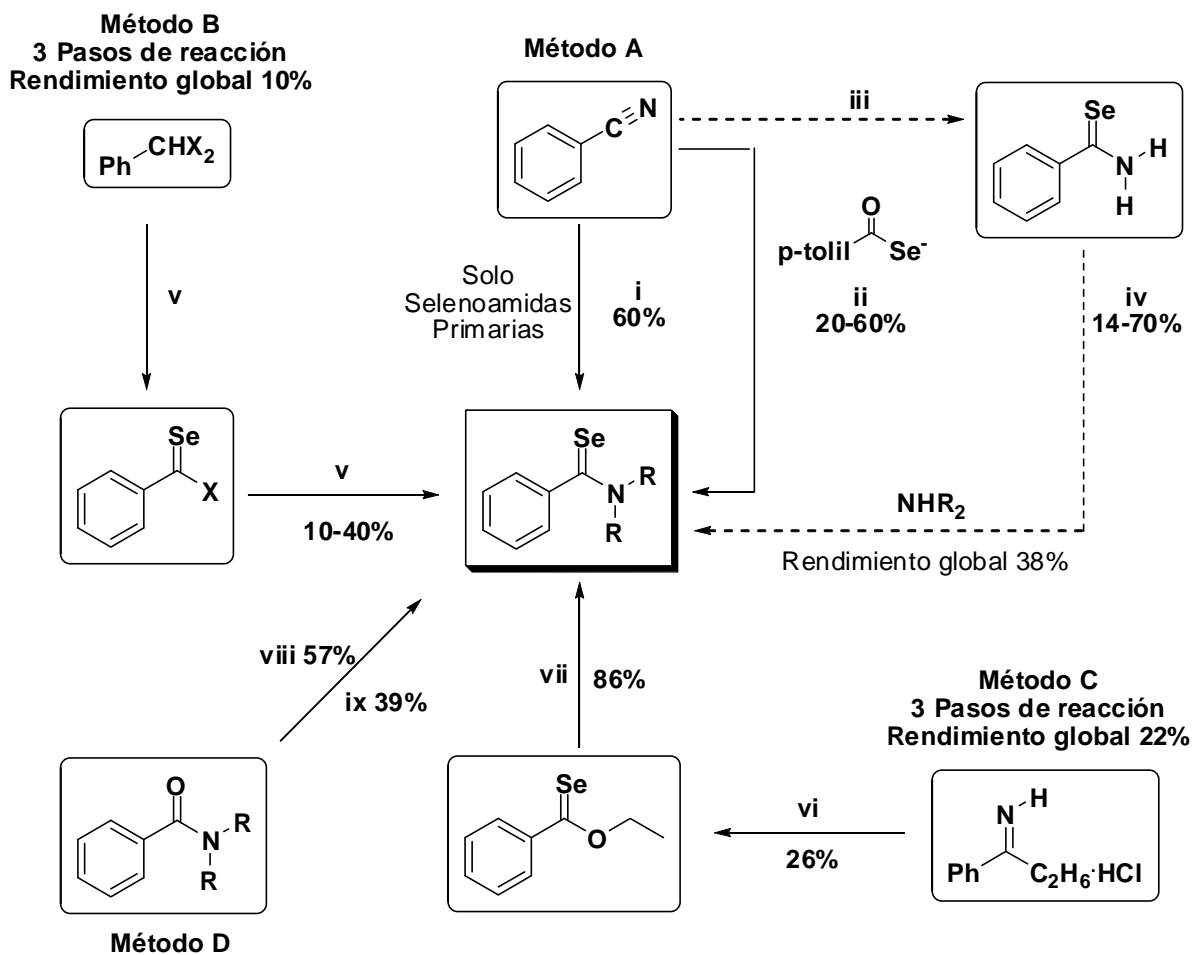
Gráfico 3. Presencia del hidrógeno

Es por todo lo anterior, que en esta tesis se pretende evaluar la naturaleza del anillo aromático en nuestro modelo, y conocer su influencia en la actividad citotóxica, asimismo, se buscará estudiar el efecto que ejerce el grupo aceptor en el enlace de hidrógeno intramolecular, para lo cual será necesario realizar la síntesis de algunas fenilselenoamidas que posean en su estructura diferentes grupos aceptores.

Haciendo una revisión exhaustiva de las estrategias sintéticas para la obtención de selenoamidas *N*-sustituidas, es posible observar que las metodologías existentes para la síntesis de dichos precursores involucran múltiples pasos de reacción, usando en la mayoría de los casos condiciones drásticas, lo cual deriva en la obtención de estos compuestos en bajos rendimientos, por lo cual no se pueden considerar estas metodologías como métodos generales (Esquema 20).

En este tenor, nuestro grupo de trabajo ha enfocado sus esfuerzos al diseño de una nueva ruta sintética que permita generar selenoamidas altamente funcionalizadas en buenos rendimientos mediante el uso racional de carbenos de Fischer del grupo VI, ya que es conocido que la oxidación de dichos complejos puede generar una gama interesante de compuestos orgánicos. Particularmente, los alcoxycarbenos y los aminocarbenos se han transformado bajo este principio en sus análogos orgánicos ésteres, amidas y tioamidas.<sup>25, 96, 40</sup>

<sup>96</sup> R. Neidlein, S. Gurtler, *Synthesis* **1995**, 325



A: i) Reactivo de Woollins, Reflujo de Tolueno, 5 h. 60%,<sup>66</sup> ii) Selenobenzoato, THF 0 °C, 5h. 60%,<sup>64</sup> iii) Se, H<sub>2</sub>O, Trietilamina, THF, CO 5 Kg/cm<sup>2</sup>, 100 °C, 5 h. 93 %, <sup>97</sup> iv) THF, NHR<sub>2</sub>, 100 °C, 3 h. 41%,<sup>97</sup> v) PhCHCl<sub>2</sub>, Se, NaH, HMPA 120 °C, 3 h. 10%, C: vi) Acetamidato de etilo, H<sub>2</sub>Se, Trietilamina, Piridina, -30 °C, 30 min. 26%,<sup>98</sup> vii) Mg, EtBr, NH<sub>2</sub>R, Reflujo de Éter, 1 h. 86 %, <sup>99</sup> D: viii) Se, HSiCl<sub>3</sub>, DMAP, Tolueno, 115 °C, 1.5 h. 57%,<sup>100</sup> ix) Seleniuro bis(1,5-ciclooctadienilborilo), Tolueno TA, 24 h. 39%.<sup>101</sup>

**Esquema 20. Métodos informados para la obtención de arilselenoamidas**

<sup>97</sup> A. Ogawa, J. Miyake, N. Kambe, S. Murai, N. Sonoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1448

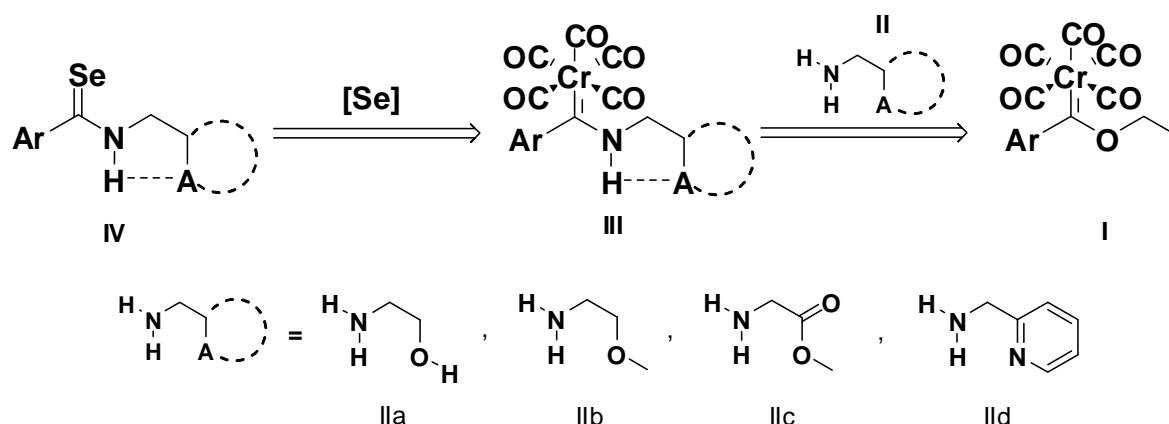
<sup>98</sup> V. I. Cohen, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2645

<sup>99</sup> Y. Takikawa, M. Yamaguchi, T. Sasaki, K. Ohnishi, K. Shimada, *Chem. Lett.* **1994**, 2105; b) K. Shimada, M. Yamaguchi, T. Sasaki, K. Ohnishi, Y. Takikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2235

<sup>100</sup> F. Shibahara, R. Sugiura, T. Murai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064

<sup>101</sup> K. Shimada, N. Jin, M. Kawaguchi, K. Dobashi, Y. Nagano, M. Fujimura, E. Kudoh, T. Kai, N. Saito, J. Masuada, M. Iwaya, H. Fujisawa, S. Aoyagi, Y. Takikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 197

Es por lo anterior, que en este trabajo se plantea la síntesis de nuevas arilselenoamidas funcionalizadas mediante la estrategia sintética indicada en el esquema 21. Las arilselenoamidas (IV) pueden ser preparadas mediante la desmetalación seleniurativa del correspondiente aminocarbeno de Fischer (III) utilizando una fuente apropiada de selenio.<sup>102</sup> Los aminocarbenos pueden ser obtenidos fácilmente mediante una reacción de aminólisis de los alcoxycarbenos de Fischer utilizando diferentes aminas.



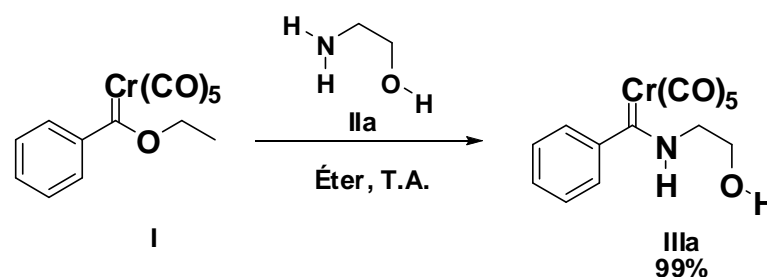
Esquema 21. Planteamiento retrosintético para la síntesis de arilselenoamidas

## 5.1 SÍNTESIS DE AMINOCARBENOS DE FISCHER

Para iniciar esta estrategia sintética fue necesario preparar el [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0) I, como material de partida mediante el método clásico reportado por Fischer.<sup>103</sup> Una vez preparado este complejo carbénico, se utilizó en una reacción de aminólisis para la obtención del correspondiente aminocarbénico. Inicialmente trabajamos con el 2-Aminoetanol (IIa) para efectuar la aminólisis, bajo las condiciones establecidas por el grupo de Wulff,<sup>87</sup> sin embargo los rendimientos de esta reacción no fueron los esperados, obteniéndose el aminocarbénico en rendimientos inferiores al 50%, por lo que se decidió preparar el correspondiente aminocarbénico IIIa empleando una modificación al método informado por nuestro grupo de trabajo (Esquema 22).<sup>86</sup>

<sup>102</sup> J. M. Lalancette, A. Freche, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2367; b) J. M. Lalancette, J. R. Brindle, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2990

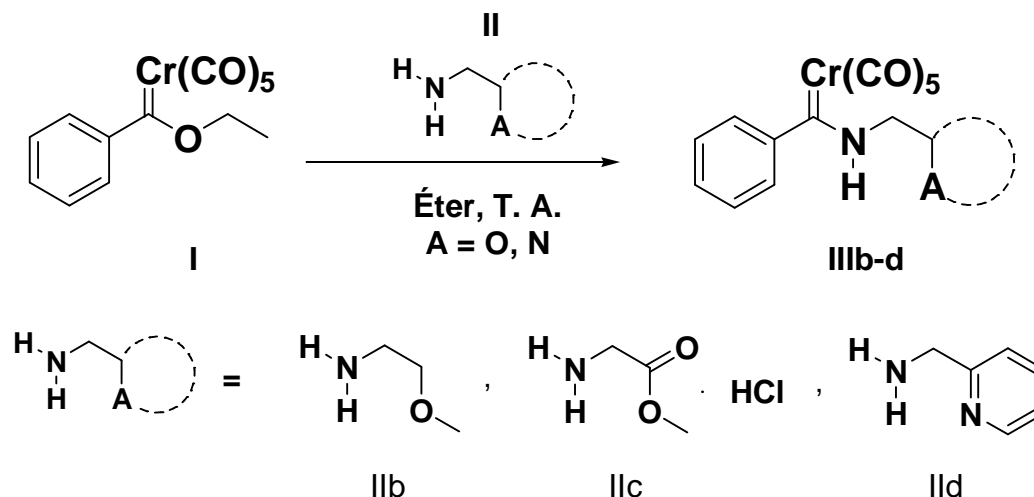
<sup>103</sup> U. Klabunde, E. O. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7141, b) J. A. Connor, E. O. Fischer, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 578, c) E. O. Fischer, H.-J. Kollmeier, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1339, d) E. O. Fischer, M. Leupold, *Chem. Ber.* **1972**, *102*, 599, e) E. O. Fischer, B. Heckl, H. Werner, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 369, f) H. Werner, E. O. Fischer, B. Heckl, C. G. Kreiter, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 367



Esquema 22. Condiciones propuestas para la obtención de IIIa

Dichas modificaciones consisten en utilizar un exceso de amina **IIa** la cual se adiciona a una disolución del complejo carbénico **I** en éter etílico bajo atmósfera inerte, obteniendo el producto deseado en rendimientos casi cuantitativos (99 %) y en un tiempo corto de reacción. Al caracterizar este complejo mediante las técnicas espectroscópicas comunes (IR, EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) se obtuvieron señales idénticas a las informadas previamente por Wulff.<sup>87</sup>

Una vez obtenido de forma eficiente este compuesto, se decidió expandir esta metodología hacia la obtención de los aminocarbenos **IIIb-d** (Esquema 23) los cuales derivan de la aminólisis del complejo **I** utilizando un exceso de la amina correspondiente, los compuestos empleados fueron los siguientes: la 2-Metoxietilamina (**IIb**), el Clorhidrato del metiléster de la glicina (**IIc**) y la 2-Aminometilpiridina (**IId**).



Esquema 23. Metodología propuesta para la síntesis de los aminocarbenos IIIb-d

Al incluir este tipo de aminas con sustituyentes diferentes en la posición 2, se pretende comprobar el alcance sintético de la reacción de demetalación que se pondrá en práctica posteriormente, además esto nos permitirá colocar en el producto final grupos funcionales con la capacidad de generar enlaces de hidrógeno intramoleculares, lo cual es necesario para evaluar la influencia del grupo aceptor en la actividad citotóxica sobre las distintas líneas celulares humanas cancerosas.

El procedimiento para la síntesis de **IIIb-d** implicó la adición directa de la amina correspondiente en exceso (**IIb-d**) a una disolución en éter etílico del etoxicarbeno **I**, bajo atmósfera inerte y agitación constante. La purificación de los productos deseados se llevó a cabo por cromatografía flash. En ella se empleó como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil se utilizaron mezclas de hexano-cloruro de metileno en diferentes proporciones. Al final de esta etapa se logró la obtención de los compuestos deseados como sólidos cristalinos de color amarillo (Tabla 1).

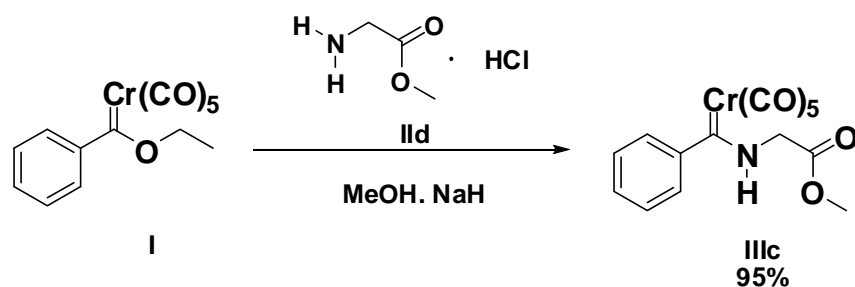
**Tabla 1. Rendimientos obtenidos para los aminocarbenuos de Fischer**

Compuesto	Rendimiento (%)	Conocido
<b>IIIa</b>	99	Si <sup>a</sup>
<b>IIIb</b>	99	No
<b>IIIc</b>	<20	Si <sup>b</sup>
<b>III d</b>	97	No

<sup>a</sup> T. S. Powers, W. D. Wulff, J. Quinn, Y. Shi, W. Jiang, R. Hsung, M. Parisi, A. Rahm, X. W. Jjiang, G. P. Yup, A. L. Rheingold, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 182; <sup>b</sup> K. Weiss, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1868

Como se evidencia en la tabla 1, el aminocarbenuo **IIIc** no se obtuvo de forma eficiente bajo las condiciones descritas anteriormente. Esto puede deberse a que el clorhidrato del éster metílico de la glicina es muy insoluble en éter etílico, además este no es un nucleófilo al encontrarse como sal de amonio, de esta forma la reacción de aminolisis no procede eficientemente.

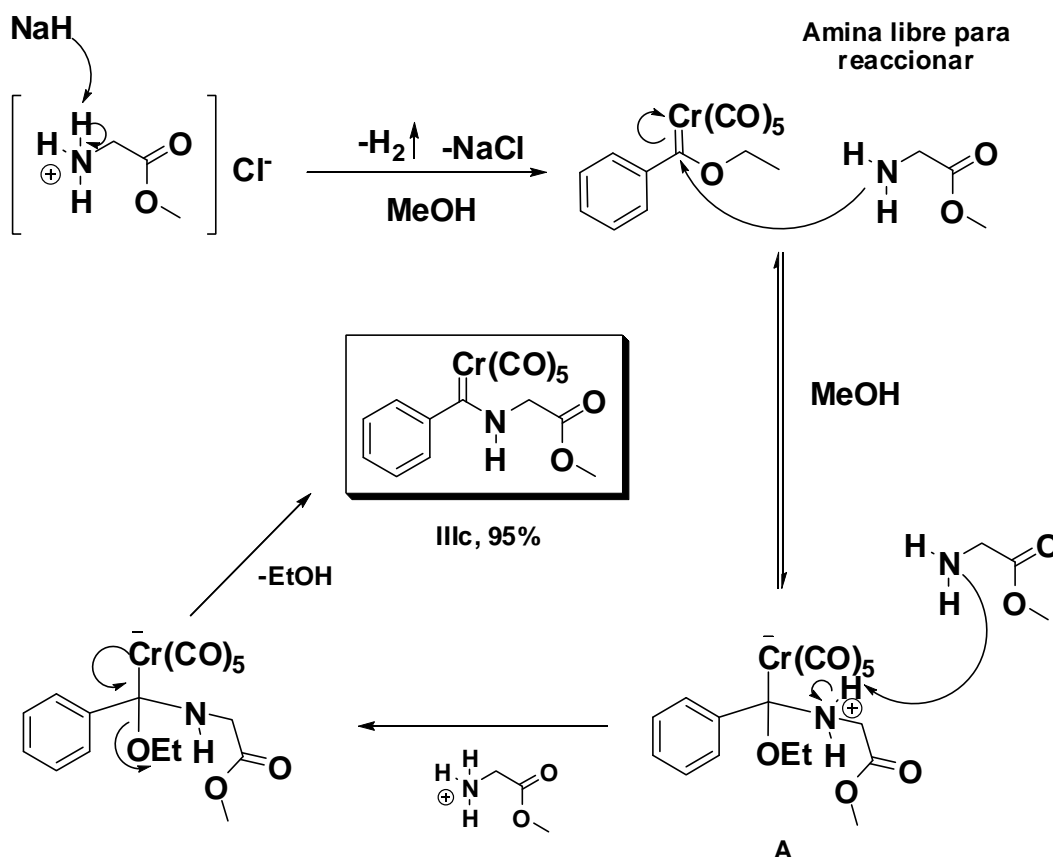
Debido a esto, la metodología empleada para formarlo fue modificada e implicó el uso de una base para liberar el clorhidrato y la utilización de un disolvente más polar para facilitar la solubilidad del compuesto **IIc**. Se utilizaron una serie de disolventes polares como metanol, etanol, acetonitrilo y acetona, obteniéndose el mejor resultado al emplear metanol. Igualmente se utilizaron diferentes bases para liberar el clorhidrato *in situ*, las bases empleadas fueron NaOH, *tert*-butoxido de potasio, trietilamina e hidruro de sodio, este último fue el elegido dado que generó los mejores rendimientos y la menor cantidad de subproductos (Esquema 24).



**Esquema 24. Síntesis del aminocarbenuo de Fischer IIIc**

Es importante mencionar que hasta el momento no se había informado el uso de hidruro de sodio, como base en una reacción de aminólisis, esto se debe a que en ocasiones el carbeno de Fischer en presencia de hidruros puede reducirse generando la amina correspondiente,<sup>36</sup> sin embargo en nuestro caso esto no ocurre, la reacción procede limpiamente dado que el único subproducto es hidrógeno, a diferencia de cuando se usan alcóxidos, en donde una reacción lateral es el intercambio del grupo alcóxido en el carbeno de partida.

Con estas observaciones y basándonos en los trabajo de Bernasconi,<sup>104</sup> acerca de la cinética de este tipo de reacciones, es posible plantear un mecanismo de reacción plausible para esta transformación, inicialmente ocurre una reacción ácido-base entre una molécula de hidruro de sodio y el clorhidrato del metil éster de la glicina, posteriormente la amina libre se adiciona al átomo de carbono carbénico generando **A**, este intermediario reacciona con otra mol de la amina liberada, lo que desplaza el equilibrio hacia la formación de **IIIc** (Esquema 25).



Esquema 25. Mecanismo propuesto de formación del compuesto **IIIc**

<sup>104</sup> C. F. Bernasconi, M. Ali, *Organometallics* **2004**, 23, 6134, b) C. F. Bernasconi, M. W. Stronach, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1341

Cabe mencionar que los aminocarbenos **IIIa** y **IIIc**, fueron informados previamente por el grupo de Wulff<sup>87</sup> y Fischer<sup>88</sup> respectivamente, sin embargo, empleando las condiciones de reacción establecidas en esta tesis, se logró obtener los productos deseados en mejores rendimientos, además es importante mencionar que **IIIb** y **III d** no habían sido preparados previamente, siendo esta una contribución adicional de esta tesis. En la Tabla 2 se resumen las condiciones ideales y los rendimientos para la obtención de los aminocarbenos de la familia **III**.

Tabla 2. Condiciones para la obtención de los aminocarbenos **IIIa-d**

Compuesto	Disolvente	Aditivo	Tiempo	Rendimiento
<b>IIIa</b>	Éter	---	3 min.	99 %
<b>IIIb</b>	Éter	---	5 min	99 %
<b>IIIc</b>	MeOH	NaH	10 min	95 %
<b>III d</b>	Éter	---	4 min	97 %



Espectro 1. Espectro de IR (KBr) del compuesto **IIIb**

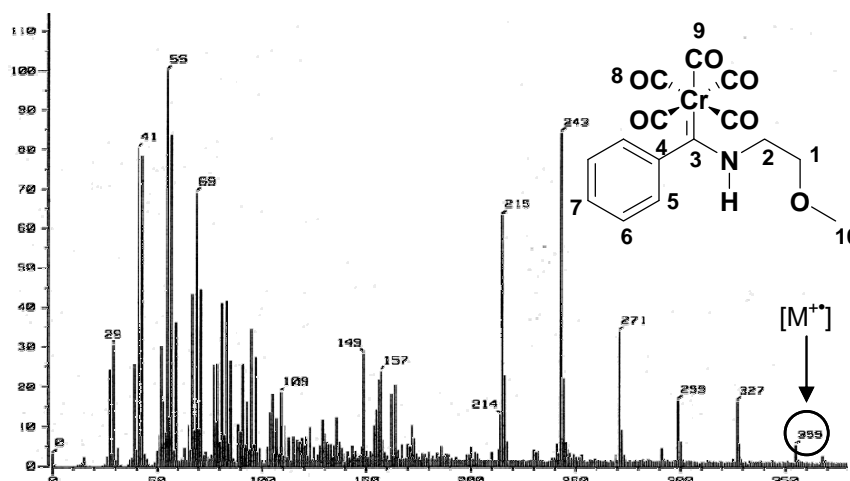


Todos los aminocarbenos sintetizados fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y en la tabla 8 se resumen los datos espectroscópicos. A manera de ejemplo, se discutirá la espectroscopía del complejo **IIIb**. En el espectro de infrarrojo para este compuesto, (Espectro 1) se puede observar una señal de intensidad media en  $3297\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración del enlace N-H, además se observan cuatro bandas de absorción intensa en  $2053$ ,  $1940$ ,  $1915$  y  $1887\text{ cm}^{-1}$  asignadas a los carbonilos metálicos, lo cual es característico para aminocarbenos de Fischer. En la tabla 3 se resumen las bandas de absorción para todos los aminocarbenos sintetizados.

Tabla 3. Datos de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) para los compuestos **IIIa-d**

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{Cr-CO})$
<b>IIIa</b>	3283	2055, 1911
<b>IIIb</b>	3297	2053, 1940, 1915, 1887
<b>IIIc</b>	3338	2058, 1977, 1917
<b>III d</b>	3305	2064, 1940, 1890

Los análisis de espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+$ ) permitieron de manera complementaria llevar a cabo la identificación de los fenilaminocarbenos de Fischer a través de sus iones moleculares, los cuales corresponden al peso molecular esperado, adicionalmente se observa en todos los casos la pérdida sucesiva de 28 unidades de masa/carga, debidas a los cinco carbonilos metálicos presentes en la molécula. Por ejemplo, el espectro de EM- $\text{FAB}^+$  de **IIIb** (Espectro 2) se observa el ión molecular en  $355\text{ m/z}$  y la pérdida de los carbonilos metálicos. En términos de abundancia relativa de los picos observados, es evidente que la pérdida consecutiva de los carbonilos hace más estable a las especies en el espectrómetro.



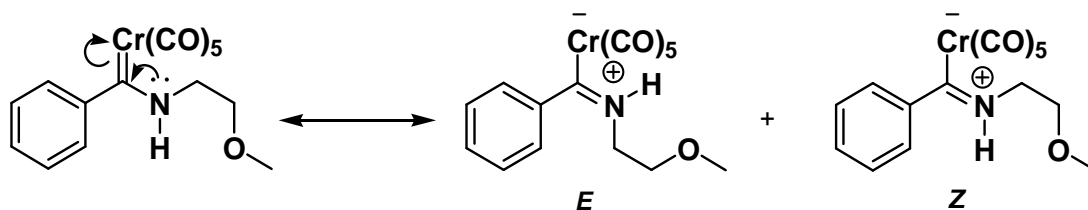
Espectro 2. Espectro de masas ( $\text{FAB}^+$ ) del compuesto **IIIb**.

De manera general, el análisis por espectrometría de masas de los complejos **IIIa-d** evidencia un patrón de fragmentación similar (Tabla 4). En todos los espectros de esta familia aparecen repetidos los fragmentos que corresponden al ión molecular y a las pérdidas sucesivas de los cinco carbonilos metálicos.

Tabla 4. Fragmentación característica ( $m/z$ ) de los aminocarbenos **III a-d**

Fragmentos	<b>IIIa</b> $m/z$ (% a. r.)	<b>IIIb</b> $m/z$ (% a. r.)	<b>IIIc</b> $m/z$ (% a. r.)	<b>III d</b> $m/z$ (% a. r.)
$[M^{+}]$	341 (6)	355 (7)	369 (5%)	388(10)
$[M^{+}-CO]$	313 (7)	327 (19)	341 (8%)	360(13)
$[M^{+}-2CO]$	285 (17)	299 (21)	313 (13%)	332(21)
$[M^{+}-3CO]$	257 (40)	271 (36)	285 (55%)	304(60)
$[M^{+}-4CO]$	229 (68)	243 (92)	257 (71%)	276(86)
$[M^{+}-5CO]$	201 (100)	215 (68)	229 (60%)	248(55)

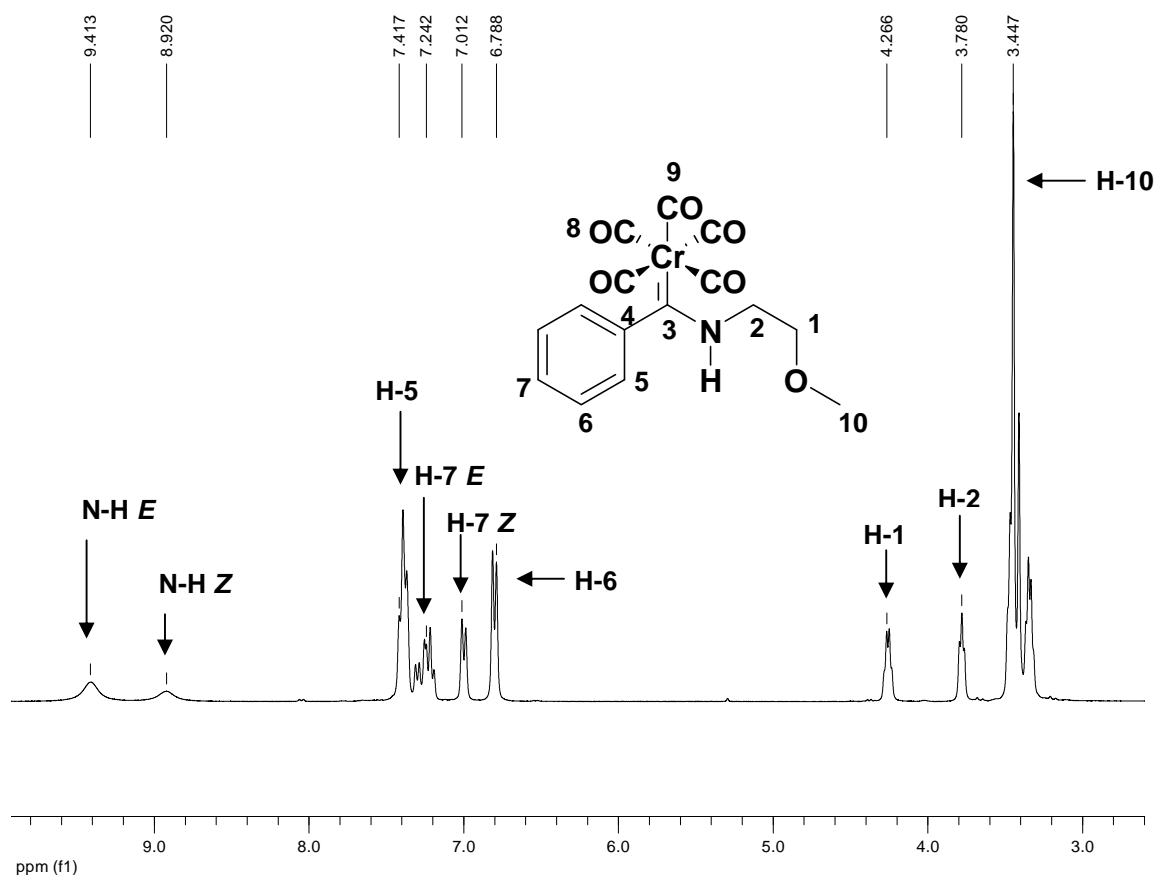
En el espectro de RMN de  $^1H$  del compuesto **IIIb**, se observa que algunas señales están duplicadas, esto puede atribuirse a que durante el transcurso de la reacción de aminólisis del etoxicarbeno se genera una mezcla inseparable por cromatografía en columna de dos isómeros, lo cual es común en los aminocarbenos de Fischer. La isomería de estos complejos carbénicos, es debida al doble enlace parcial  $C_{\text{carbénico}}-N$  que resulta de la deslocalización del par electrónico libre del nitrógeno hacia el carbono carbénico electrodeficiente resultando en la isomería geométrica *E/Z* (Esquema 26).<sup>105</sup>



Esquema 26. Estructuras de resonancia de los fenilaminocarbenos.

<sup>105</sup> D. I. Bezuidenhout, D. C. Liles, P. H. van Rooyen, S. Lotz, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 774, b) W. Chih-Chieh, W. Yu, L. Hui-Jean, L. Kuan-Jiuh, C. Liang-Kuei, C. Kin-Shing, *J. Phys. Chem.* **1997**, 101, 8887

Considerando este fenómeno y soportando nuestra asignación en los datos encontrados en la literatura,<sup>106</sup> podemos observar en el espectro 3, las señales en campos bajos debidas al protón de la amina en 9.41 ppm para el isómero *E* y en 8.92 ppm para el isómero *Z*, otra de las señales que se logran diferenciar de acuerdo a la isomería, son las debidas al hidrógeno del anillo aromático H-7 en 7.24 ppm para el isómero *E* y en 7.01 ppm para el isómero *Z*, adicionalmente en esta misma zona se pueden apreciar las señales de los hidrógenos aromáticos H-6 y H-5 en 7.42 ppm y 6.79 ppm respectivamente. Hacia campos altos se observan las señales debidas a los hidrógenos metilénicos H-1 y H-2 en 4.27 ppm y 3.78 y finalmente alrededor de 3.48 ppm la señal debida a los hidrógenos del grupo metoxilo.



Espectro 3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto III b.

<sup>106</sup> R. Schobert, R. Kempe, T. Schmalz, A. Gmeiner, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 859, b) M. Salmay, E. Licandro, C. Baldoli, S. Maiorana, H. Tran-Huy, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618, 376

Al realizar la caracterización de los otros aminocarbenos, observamos que tienen un comportamiento similar, es interesante remarcar que la isomería *E/Z* de los compuestos **IIIa**, **IIIb** y **IIIc** sólo es evidente por las señales del protón de la amina, sin embargo para el complejo **III d**, se logran apreciar prácticamente todas las señales duplicadas. En todos los casos el complejo mayoritario es el isómero *E*, la proporción entre los isómero *E/Z* se indica en la Tabla 5 y se determinó utilizando la integración de las señales mejor definidas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , que en este caso corresponden a las señales del enlace N-H. En la Tabla 6, se muestran las señales representativas de la familia de complejos **IIIa-d** (Figura 9) en RMN  $^1\text{H}$ .

Tabla 5. Proporción de los isómeros *E/Z* de IIIa-d

Compuesto	Proporción <i>E/Z</i>	$\delta(\text{N-H})$ ppm ( <i>E/Z</i> )
IIIa	85:15	9.49 y 9.40
IIIb	65:35	9.41 y 8.29
IIIc	70:30	9.62 y 9.14
III d	61:39	10.64 y 10.13

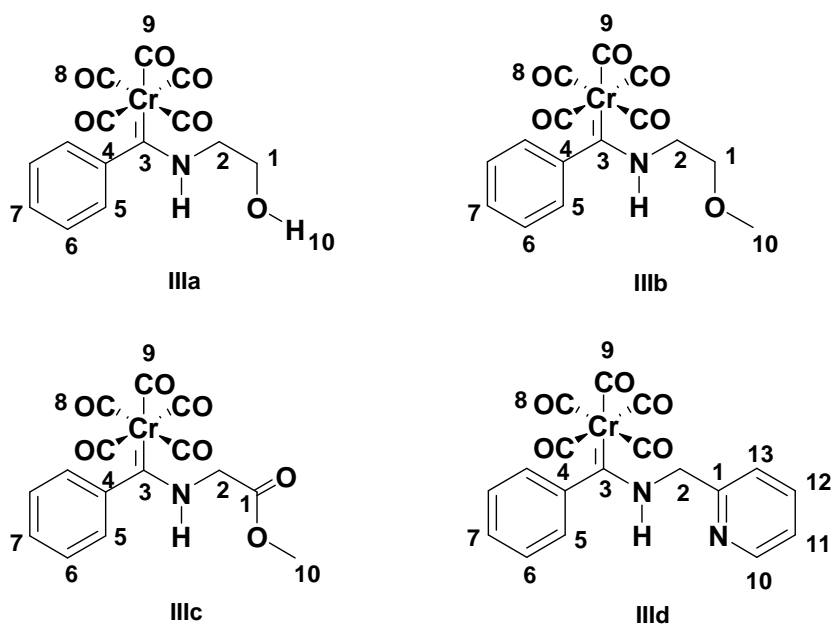
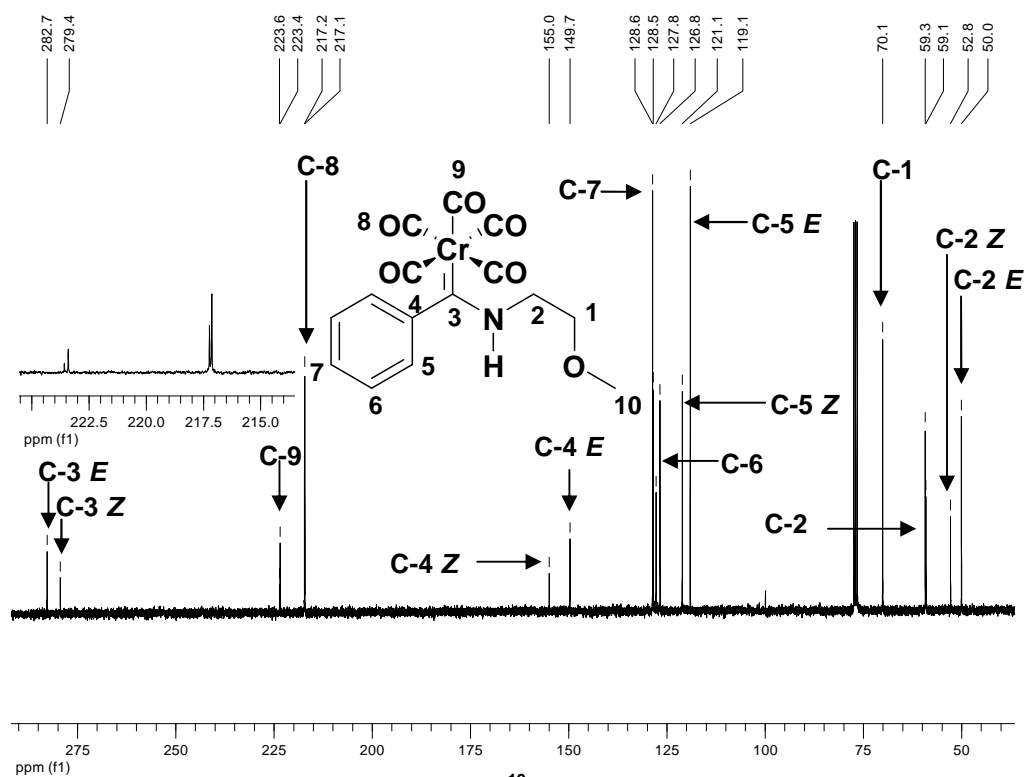


Figura 9. Aminocarbenos sintetizados

Tabla 6. Datos de RMN  $^1\text{H}$  (ppm) para los compuestos IIIa-d

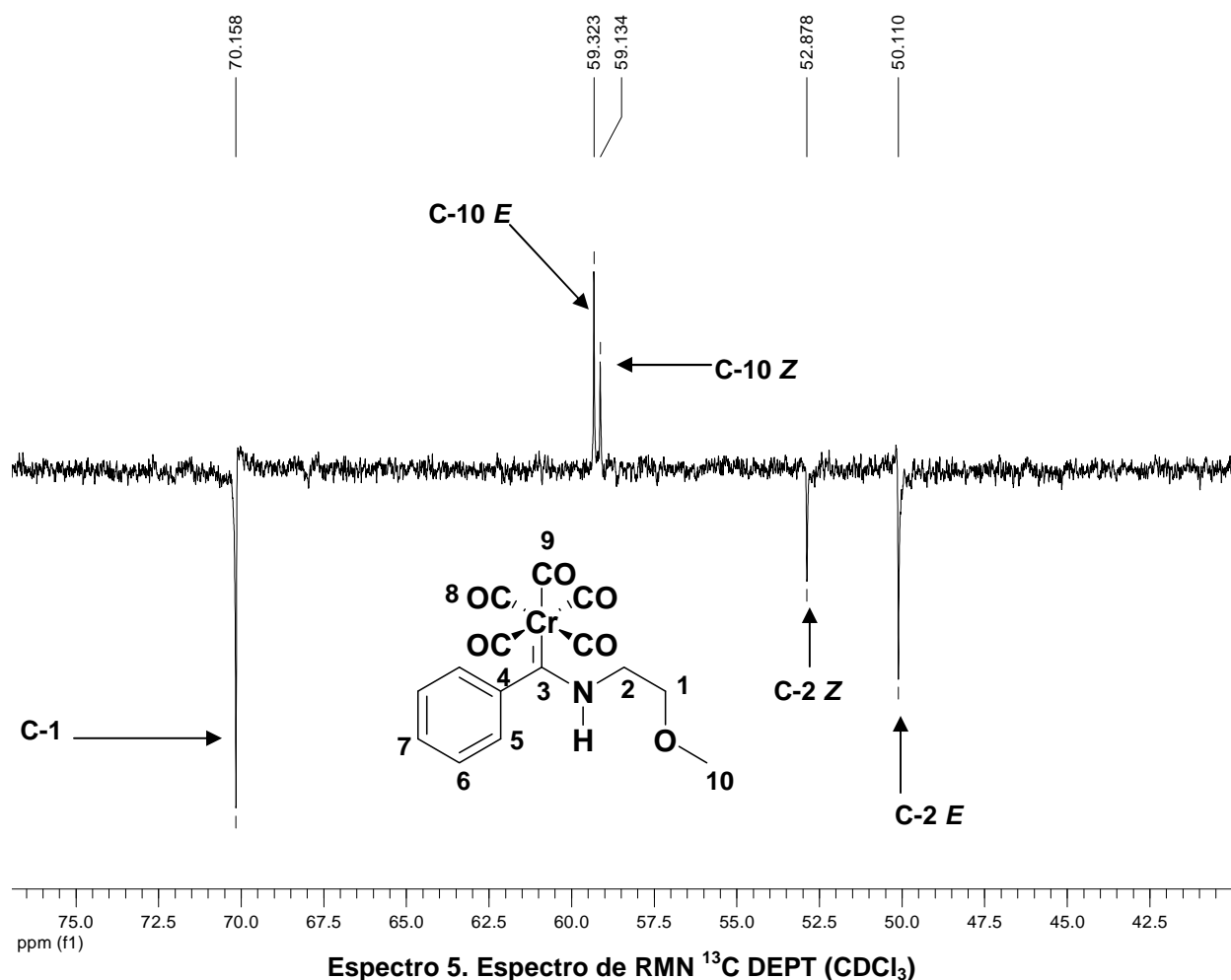
	IIIa	IIIb	IIIc	III d
N-H	9.49 ( <i>E</i> ) 9.40 ( <i>Z</i> )	9.41 ( <i>E</i> ) y 8.92 ( <i>Z</i> )	9.62( <i>E</i> ) 9.14 ( <i>Z</i> )	10.64 ( <i>E</i> ) 10.13 ( <i>Z</i> )
H-1	3.79	4.27	---	---
H-2	3.36	3.78	3.93	4.39 ( <i>E</i> ) 5.34 ( <i>Z</i> )
H-5	7.40)	7.42	7.42	7.79 ( <i>E</i> ) 7.70 ( <i>E</i> )
H-6	6.81	6.79	6.80	7.43-6.87
H-7	7.22)	7.24 ( <i>E</i> ) 7.01 ( <i>Z</i> )	7.27	7.43-6.87
H-10	1.77 (OH)	3.45	3.80	8.68 ( <i>E</i> ) 8.53 ( <i>Z</i> )

En cuanto a la RMN de  $^{13}\text{C}$  de esta familia de complejos, es interesante observar que nuevamente se logra apreciar la isomería *E* y *Z* para los complejos **IIIb** y **III d**, aunque este fenómeno generalmente no se observa usando esta técnica. Por ejemplo, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **III b** (Espectro 4), muestra a campos bajos las señales debidas al carbono carbénico ( $\text{C}=\text{Cr}$ , C-3) en 282.8 ppm y 279.4 ppm (*E/Z*). En cuanto a los carbonilos metálicos, se observa una mínima diferencia en el desplazamiento químico de ambos isómeros, encontrando a los carbonilos axiales (C-9) en 223.5 ppm y en 223.6 ppm (*E/Z*) y los carbonilos metálicos ecuatoriales (C-8) se encuentran en 217.2 ppm y 227.3 ppm (*E/Z*). En cuanto a la región de los aromáticos, se observa un patrón característico de un anillo bencénico monosustituido.



Espectro 4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **III b**

Cabe señalar que para la asignación correcta de la señales de la zona alifática se utilizó el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  DEPT (Espectro 5). Observando que aparece la señal del metileno C-1 en 70.1 ppm, en 59.3 ppm y 59.1 ppm se observan las señales debidas al metilo C-10 y por último en 50.1 ppm y 52.9 ppm las señales correspondientes al metileno C-1(*E/Z*).



En la Tabla 7, se muestran las señales características de la familia de complejos **IIIa-d** en RMN <sup>13</sup>C.

**Tabla 7. Datos de RMN <sup>13</sup>C (ppm) para los compuestos IIIa-d**

	<b>IIIa</b>	<b>IIIb</b>	<b>IIIc</b>	<b>IIId</b>
<b>C=Cr (C-3)</b>	283.0	282.0 (E) 279.4 (Z)	288.2	281.6 (E) 278.43 (Z)
<b>CO<sub>ax</sub> (C-9)</b>	223.4	223.6 (E) 223.5 (Z)	223.4	223.6
<b>CO<sub>eq</sub> (C-8)</b>	217.1	217.2 (E) 217.3 (Z)	216.9	217.2 (E) 217.5 (Z)
<b>C<sub>ipso</sub> (C-4)</b>	149.6	149.7 (E) 155.0 (Z)	149.8	149.5 (E) 149.2 (Z)
<b>C-1</b>	60.8	70.14	168.0 (C=O)	153.2 (E) 155.2 (Z)
<b>C-2</b>	51.7	50.1 (E) 52.9 (Z)	50.2	53.2 (E) 56.0 (Z)
<b>C-10</b>	---	59.3 (E) 59.2 (Z)	53.1	152.9 (E) 150.7 (Z)

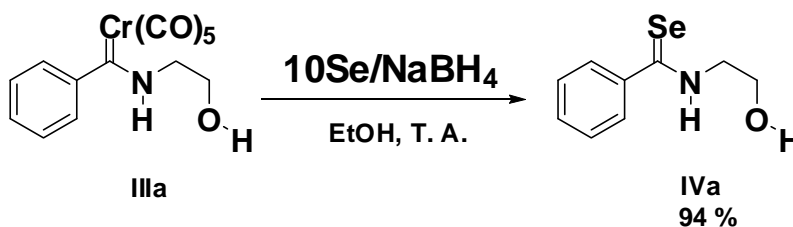
Tabla 8. Resumen del análisis espectroscópico realizado a los aminocarbenos IIIa-d

	RMN				IR		EM	
	$^1\text{H}$		$^{13}\text{C}$		$\nu_{\max}$	X-Y	m/z	Fragmento
	$\delta$ (ppm)	H	$\delta$ (ppm)	C	( $\text{cm}^{-1}$ )			
IIIa	9.49, 9.40	NH	60.8	C <sub>1</sub>	3283	NH	341	[M <sup>++</sup> ]
	3.79	H <sub>1</sub>	51.7	C <sub>2</sub>	2055	CO	313	[M <sup>++</sup> -CO]
	3.36	H <sub>2</sub>	283.0	C <sub>3</sub>	1911	CO	285	[M <sup>++</sup> -2CO]
	7.40	H <sub>5</sub>	149.6	C <sub>4</sub>			257	[M <sup>++</sup> -3CO]
	6.81	H <sub>6</sub>	119.0	C <sub>5</sub>			229	[M <sup>++</sup> -4CO]
	7.21	H <sub>7</sub>	126.75	C <sub>6</sub>			201	[M <sup>++</sup> -5CO]
	1.77	H <sub>10</sub>	128.6	C <sub>7</sub>				
			217.1	C <sub>8</sub>				
			223.4	C <sub>9</sub>				
IIIb	9.41, 8.92	NH	70.1	C <sub>1</sub>	3297	NH	355	[M <sup>++</sup> ]
	4.27	H <sub>1</sub>	50.1, 52.9	C <sub>2</sub>	2053	CO	327	[M <sup>++</sup> -CO]
	3.78	H <sub>2</sub>	282.0, 279.4	C <sub>3</sub>	1940	CO	299	[M <sup>++</sup> -2CO]
	7.42	H <sub>5</sub>	149.7, 155.0	C <sub>4</sub>	1915	CO	271	[M <sup>++</sup> -3CO]
	6.79	H <sub>6</sub>	119.1, 121.2	C <sub>5</sub>	1887	CO	243	[M <sup>++</sup> -4CO]
	7.24, 7.01	H <sub>7</sub>	127.8, 126.8	C <sub>6</sub>			215	[M <sup>++</sup> -5CO]
	3.45	H <sub>10</sub>	128.7, 128.5	C <sub>7</sub>				
			217.2, 217.3	C <sub>8</sub>				
			223.6, 223.5	C <sub>9</sub>				
		59.3, 59.2	C <sub>10</sub>					
IIIc	9.62, 9.14	NH	168.0	C <sub>1</sub>	3338	NH	369	[M <sup>++</sup> ]
	--	H <sub>1</sub>	50.2	C <sub>2</sub>	2058	CO	341	[M <sup>++</sup> -CO]
	3.93	H <sub>2</sub>	288.2	C <sub>3</sub>	1977	CO	313	[M <sup>++</sup> -2CO]
	7.42	H <sub>5</sub>	149.8	C <sub>4</sub>	1917	CO	285	[M <sup>++</sup> -3CO]
	6.80	H <sub>6</sub>	118.7	C <sub>5</sub>			257	[M <sup>++</sup> -4CO]
	7.27	H <sub>7</sub>	127.3	C <sub>6</sub>			229	[M <sup>++</sup> -5CO]
	3.80	H <sub>10</sub>	129.0	C <sub>7</sub>				
			216.9	C <sub>8</sub>				
			223.4	C <sub>9</sub>				
		53.1	C <sub>10</sub>					
III d	10.64, 10.13	NH	153.2, 155.2	C <sub>1</sub>	3305	NH	388	[M <sup>++</sup> ]
	--	H <sub>1</sub>	53.2, 56.0	C <sub>2</sub>	2064	CO	360	[M <sup>++</sup> -CO]
	4.39, 5.34	H <sub>2</sub>	281.6, 278.4	C <sub>3</sub>	1940	CO	332	[M <sup>++</sup> -2CO]
	7.79, 7.70	H <sub>5</sub>	149.5, 149.2	C <sub>4</sub>	1890	CO	304	[M <sup>++</sup> -3CO]
	7.43-6.87	H <sub>6</sub>	121.5, 118.9	C <sub>5</sub>			276	[M <sup>++</sup> -4CO]
	7.43-6.87	H <sub>7</sub>	127.8, 126.9	C <sub>6</sub>			248	[M <sup>++</sup> -5CO]
	8.68, 8.53	H <sub>10</sub>	128.8, 128.5	C <sub>7</sub>				
	7.43-6.87	H <sub>11</sub>	217.2, 217.5	C <sub>8</sub>				
	7.43-6.87	H <sub>12</sub>	223.6	C <sub>9</sub>				
	7.43-6.87	H <sub>13</sub>	152.9, 150.7	C <sub>10</sub>				
			122.3, 121.7	C <sub>11</sub>				
			137.4, 137.3	C <sub>12</sub>				
			123.4, 123.3	C <sub>13</sub>				

## 5.2 SÍNTESIS DE FENILSELENOAMIDAS

Una vez preparados los fenilaminocarbenos de Fischer, se buscó continuar con nuestra estrategia sintética, para lo cual se sometieron estos complejos a una reacción de desmetalación seleniurativa. Inicialmente se trabajó con el complejo **IIIa**, el procedimiento comienza con la formación del agente selenante a partir de una mezcla equimolar de Se/NaBH<sub>4</sub> y etanol como disolvente, ésta se deja reaccionar bajo atmósfera inerte y agitación constante por 30 min. Cabe señalar que esta transformación es altamente exotérmica y la suspensión de color negro que resulta de la mezcla inicial al transcurrir el tiempo se torna en una disolución color rojo ladrillo.

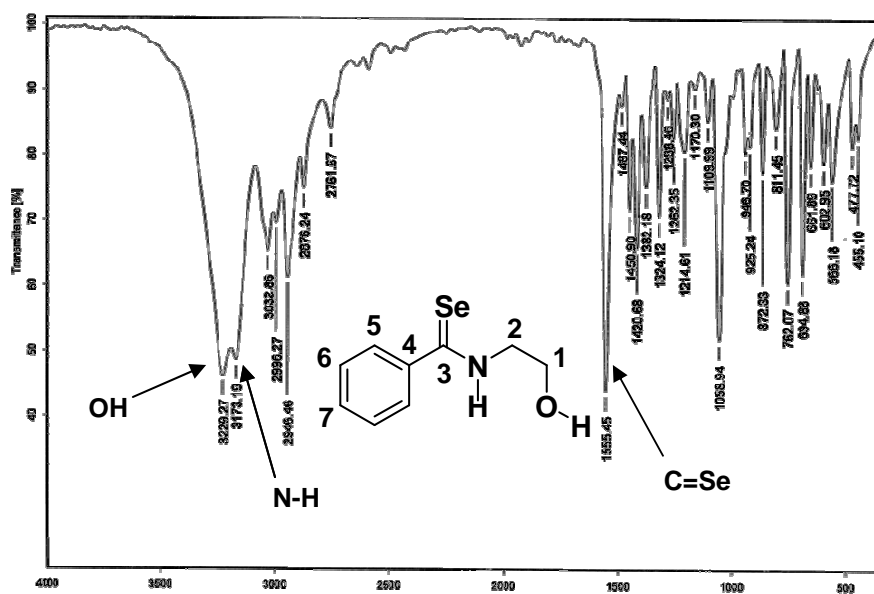
A la disolución resultante, se agregó con ayuda de un embudo de adición una disolución etanólica del fenilaminocarbeno **IIIa** en una relación 1:10 con respecto al agente selenante. Al término de la reacción, se extrajo el producto con cloruro de metileno y se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria alúmina y un gradiente de hexano-cloruro de metileno como fase móvil, obteniéndose la selenoamida **IVa** como un sólido amarillo en un rendimiento de 94 % (Esquema 27).



Esquema 27. Desmetalación seleniurativa del complejo **IIIa**

Este compuesto se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas utilizadas convencionalmente. El espectro de infrarrojo de **IVa** (Espectro 6) muestra la banda característica correspondiente a la vibración del enlace N-H en 3173 cm<sup>-1</sup> como una señal ancha muy intensa que se encuentra desplazada alrededor de 50 cm<sup>-1</sup> hacia números de onda menores con respecto a los aminocarbenos de partida. En 1527 cm<sup>-1</sup> encontramos la señal debida a la vibración del enlace C=Se, esta señal se encuentra desplazada hacia números de onda mayores (generalmente entre 1305 y 800 cm<sup>-1</sup>) ya que el selenocarbonilo de esta familia de moléculas forma parte del grupo funcional selenoamida (N-C=Se).



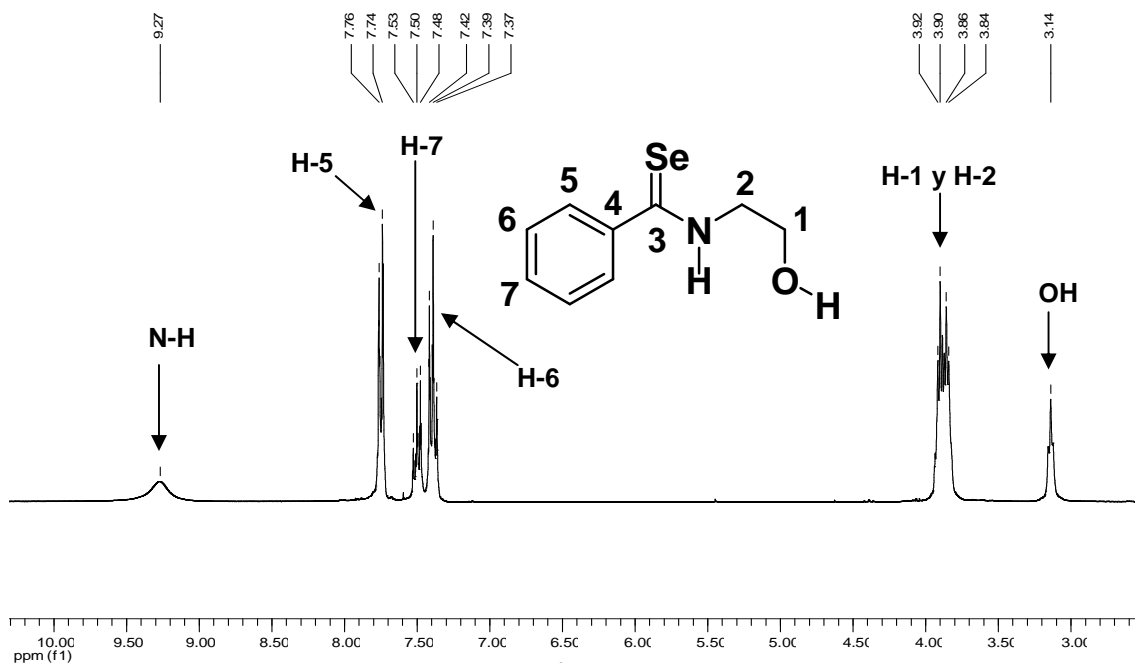


Espectro 6. Espectro de IR (KBr) del compuesto IVa

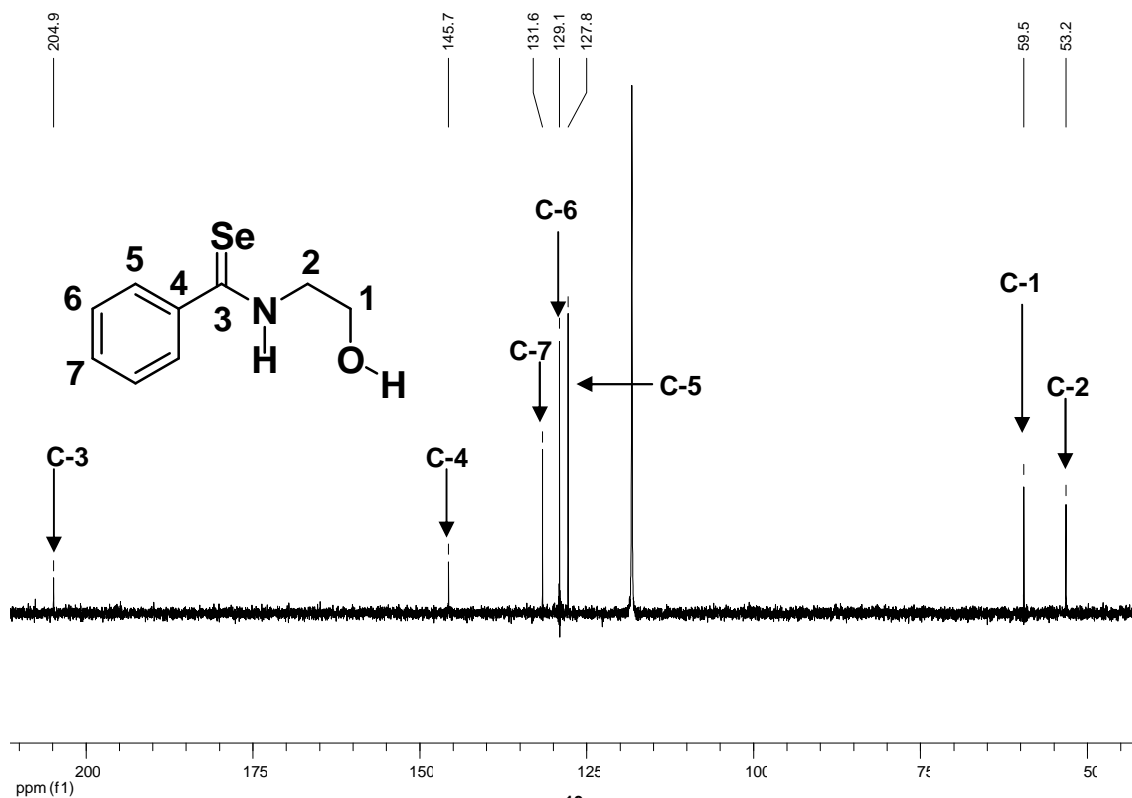
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la selenoamida **IVa** (Espectro 7), se puede observar hacia campos bajos la señal debida al hidrógeno de la selenoamida (N-H) en 9.27 ppm, en la zona de los hidrógenos aromáticos se aprecia un patrón aparente AA'BB'C de tres señales que integran para 5 protones,<sup>107</sup> en 7.75 ppm una señal doble asignada los hidrógenos H-5, una señal triple en 7.50 ppm para el hidrógeno H-7 y en 7.39 ppm una señal triple para los hidrógeno H-6. En lo que respecta a las señales debidas a los hidrógenos de los metilenos H-1 y H-2, éstas se encuentran traslapadas en una señal multiple que integra para cuatro protones aproximadamente en 3.88 ppm y hacia campos más altos se aprecia una señal sencilla que integra para un protón que se asigna al hidrógeno del grupo hidroxilo.

En lo que respecta al análisis por RMN  $^{13}\text{C}$  de la selenoamida **IVa** (Espectro 8), en la zona alifática se observan dos señales alrededor de 53.0 ppm y 59.3 ppm asignadas a los metilenos C-2 y C-1 respectivamente. Las señales de los carbonos del anillo bencénico, las podemos observar en 127.6 ppm para los carbonos C-5, en 128.8 ppm para los carbonos etiquetados como C-6 y en 131.4 ppm la debida al carbono C-7, un poco más desplazada hacia campos bajos, en 145.5 ppm se observa la señal correspondiente al  $C_{ipso}$  (C-4) del anillo aromático y finalmente en 204.6 ppm se ubica la señal correspondiente al carbono C-3, en la zona característica para compuestos selenocarbonílicos, ésta confirma plenamente la obtención de la selenoamida IVa mediante la nueva metodología desarrollada por nuestro grupo de trabajo.

<sup>107</sup> D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, J. R. Vyvyan, *Introduction to Spectroscopy*, 4<sup>a</sup> Edition, 2009, Brooks/Cole, Belmont, CA

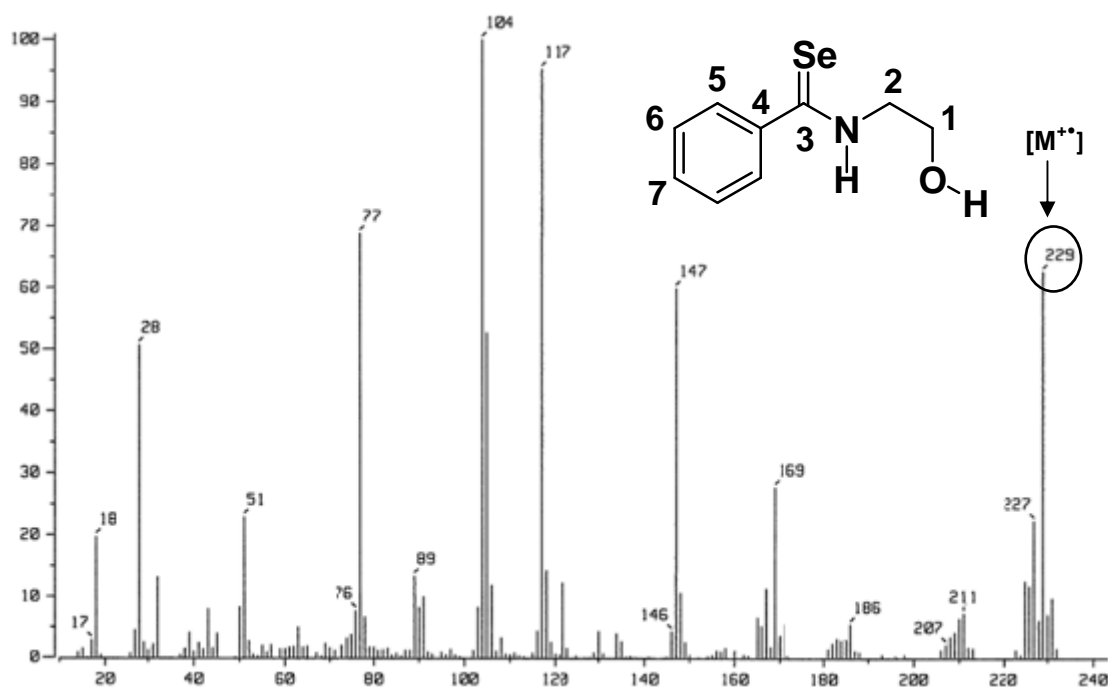


Espectro 7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) de la selenoamida IVa



Espectro 8. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del compuesto IVa.

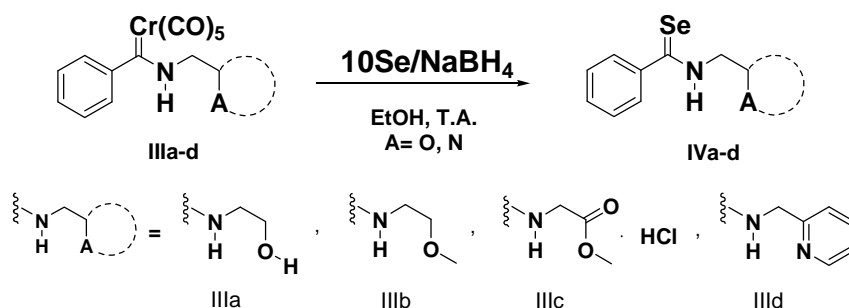
Finalmente, el espectro de masas de **IVa** obtenido mediante la técnica de impacto electrónico (Espectro 9), muestra que el ión molecular presenta una relación de masa/carga ( $m/z$ ) de 229, pico que corresponde al peso molecular esperado para esta selenoamida. Además se observa la pérdida de 81  $m/z$  debido a la eliminación de seleniuro de hidrógeno. Adicionalmente, se observa un pico en 104  $m/z$  correspondiente a la formación de  $[\text{PhCNH}]^+$  (pico base), que es un fragmento característico en el patrón de fragmentación de selenoamidas.



Espectro 9. Espectro de masas ( $\text{IE}^+$ ) para el compuesto IVa

Una vez obtenida y caracterizada esta selenoamida, se extendió el estudio a los otros aminocarbenos, obteniéndose como se observa en la Tabla 9, las diferentes fenilselenoamidas **IV** en muy buenos rendimientos. Cabe mencionar que hasta nuestro mejor conocimiento ninguno de los compuestos ha sido informado previamente, de igual manera se presenta el rendimiento global a partir de fenil litio, que es un reactivo comercial.

**Tabla 9. Rendimiento de la reacción de desmetalación seleniurativa**



Compuesto	Rendimiento <sup>a</sup>	Global <sup>b</sup>	Apariencia	Pf. (°C)
IV a	94 %	75 %	Sólido Amarillo	109-110
IV b	84 %	67 %	Sólido Amarillo	97-99
IV c* <sup>c</sup>	97 %	78 %	Aceite Naranja	----
IV d	83 %	66 %	Sólido Amarillo	79-81

<sup>a</sup> Calculado después de purificación. <sup>b</sup> Determinado a partir de PhLi. <sup>c</sup> Este compuesto es el resultado de una reacción de transesterificación.

Como puede observarse, haciendo una comparación de las estrategias disponibles para la obtención de fenilselenoamidas con el método propuesto en esta tesis, nuestra metodología brinda la posibilidad de obtener selenoamidas *N*-sustituidas en excelentes rendimientos, tiempos cortos de reacción y condiciones suaves de reacción. Otro rasgo significativo de nuestra propuesta sintética es que, permite la obtención de la selenoamidas en presencia de diversos grupos funcionales, lo que abre una ventana para la aplicación sintética de esta reacción, dado que en general la metodologías existentes solo son útiles cuando en la cadena alquílica no existen otros grupos funcionales susceptibles a la oxidación o a la degradación en medios ácidos fuertes, por lo que hasta el momento solo existen ejemplos de selenoamidas con cadenas alquílicas simples.

Una vez sintetizados los compuestos **IV**, se realizó la caracterización de cada uno de ellos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. Las bandas características obtenidas para estas selenoamidas concentran en la Tabla 10.

**Tabla 10. Datos de IR (cm<sup>-1</sup>) para los compuestos IV**

Compuesto	v(N-H)	v(N-C=Se)
IVa	3173	1555
IVb	3230	1539
IVc* <sup>c</sup>	3302	1527
IVd	3246	1520

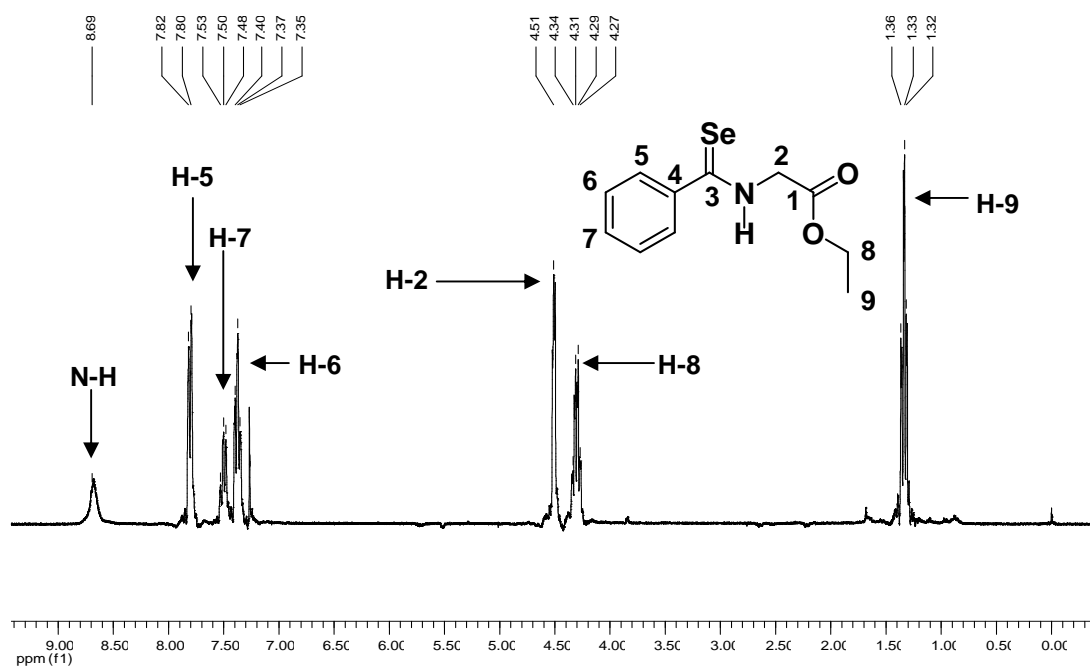
<sup>c</sup> Este compuesto es el resultado de una reacción de transesterificación.

En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las selenoamidas **IVb** y **IVd** se logra apreciar todas las señales que describen a estas moléculas (Tabla 11), sin embargo en el espectro de la selenoamida **IVc\***, no se observa el patrón de señales esperado para el fragmento del metil éster (Espectro 10).

**Tabla 11. Datos de RMN  $^1\text{H}$  (ppm) para los compuestos IV**

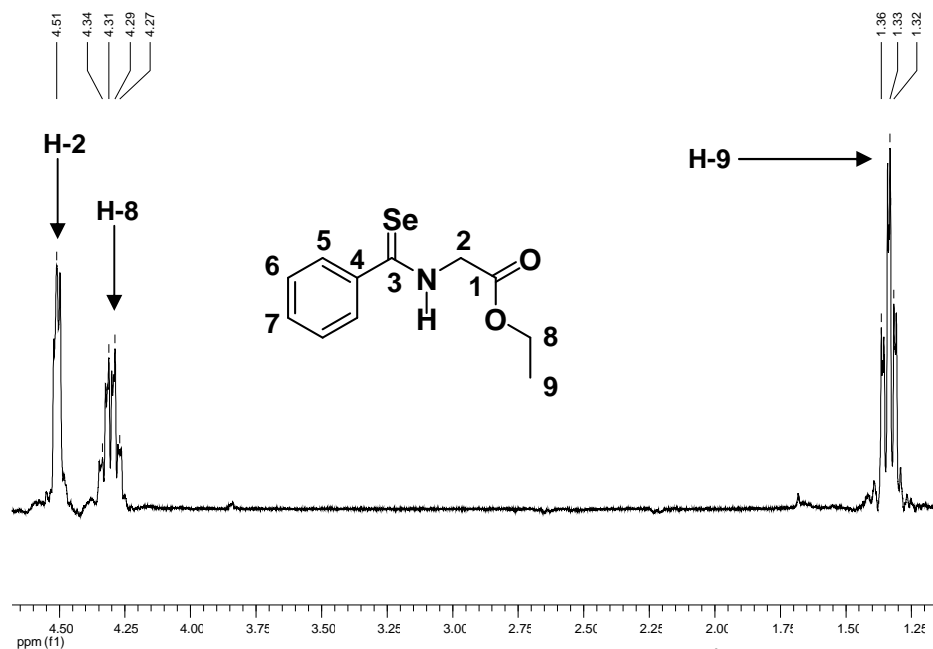
	<b>IVa</b>	<b>IVb</b>	<b>IVc</b>	<b>IVc*</b>	<b>IVd</b>
<b>N-H</b>	<b>9.27</b>	<b>8.49</b>	<b>8.61</b>	<b>8.69</b>	<b>10.10</b>
<b>H-1</b>	<b>3.13</b>	<b>4.04</b>	---	---	---
<b>H-2</b>	<b>3.13</b>	<b>3.71</b>	<b>4.53</b>	<b>4.52</b>	<b>5.03</b>
<b>H-5</b>	<b>7.73</b>	<b>7.76</b>	<b>7.81</b>	<b>7.80</b>	<b>7.93</b>
<b>H-6</b>	<b>7.38</b>	<b>7.40</b>	<b>7.38</b>	<b>7.36</b>	<b>7.47</b>
<b>H-7</b>	<b>7.41</b>	<b>7.45</b>	<b>7.49</b>	<b>7.50</b>	<b>7.51</b>
<b>H-8</b>	<b>3.13</b>	<b>3.38</b>	<b>3.82</b>	<b>4.30</b>	<b>8.56</b>

<sup>c</sup> Este compuesto es el resultado de una reacción de transesterificación.



**Espectro 10. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) de **IVc\*****

Analizando detalladamente el espectro 10, hacia campos bajos se observan las señales esperadas para el hidrógeno de la selenoamida y los protones del anillo bencénico, sin embargo hacia campos altos se aprecian tres señales múltiples alrededor de 4.51 ppm, 4.30 ppm y 1.33 ppm cuando originalmente se esperaban dos señales sencillas correspondientes a los hidrógenos H-2 y H-8. Al hacer una expansión de esta zona (Espectro 11), se observa que la señal ubicada en 4.51 ppm es una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y que puede ser debida al metileno que une los fragmentos de la selenoamida y el éster. Las señales en 4.30 ppm y 1.33 ppm corresponden a un cuadruplete y un triplete que integran para dos y tres hidrógenos respectivamente, característico de un acoplamiento en una cadena alquílica  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  y este fragmento únicamente podría provenir del etanol utilizado como disolvente.

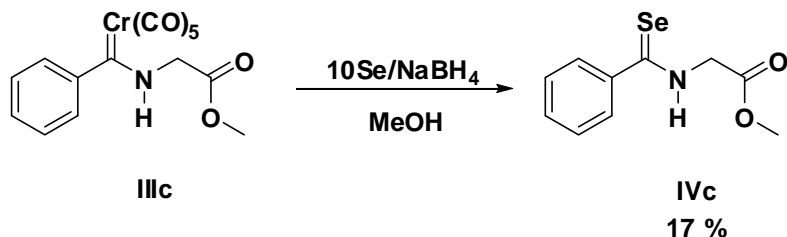


Espectro 11. Expansión de 5 ppm a 1.20 ppm del espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto IVc\*

Para comprobar esta hipótesis, se realizaron dos experimentos, primeramente con el propósito de conocer si el intercambio del fragmento alcoxilo sucede antes de la reacción de desmetalación, se disolvió el aminocarbeno **IIIc** en etanol y se monitoreó esta solución mediante cromatografía en capa fina. El resultado de este experimento mostró que la materia prima es estable, no importado el tiempo que se mantenga en agitación, además se calentó la reacción para tratar de acelerar el intercambio del grupo alcoxilo, sin embargo tampoco se observaron cambios.

Adicionalmente, se trató de efectuar el intercambio del grupo alcoxilo, catalizando con bases como trietilamina o hidruro de sodio, después de 24 horas únicamente se observa que una pequeña cantidad del carbeno se descompone debido a la acción de la base, pero no se observa el intercambio del grupo etoxilo.

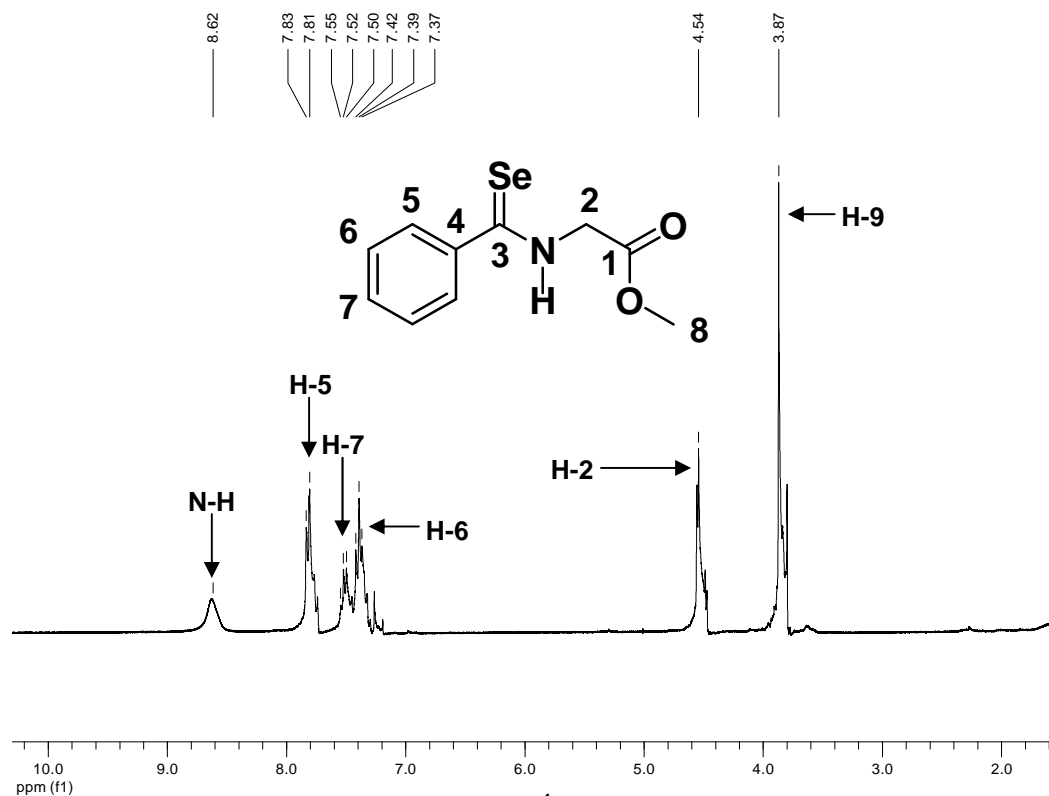
Debido a lo anterior, se decidió realizar la síntesis del compuesto **IVc** bajo las condiciones generales de reacción para la obtención de fenilselenoamidas antes descritas, únicamente cambiando el disolvente en el que se prepara el agente selenante y en el que se disuelve el aminocarbeno (**IIIc**), en ambos casos se sustituyó el etanol por metanol (Esquema 28). Al término de la reacción, el producto obtenido se purifica empleando la misma metodología utilizada para el resto de las fenilselenoamidas, obteniendo el compuesto **IVc** como un aceite color naranja en un rendimiento del 17 %. El rendimiento bajo de esta reacción seguramente es debido a la deficiente formación del agente selenante en metanol.



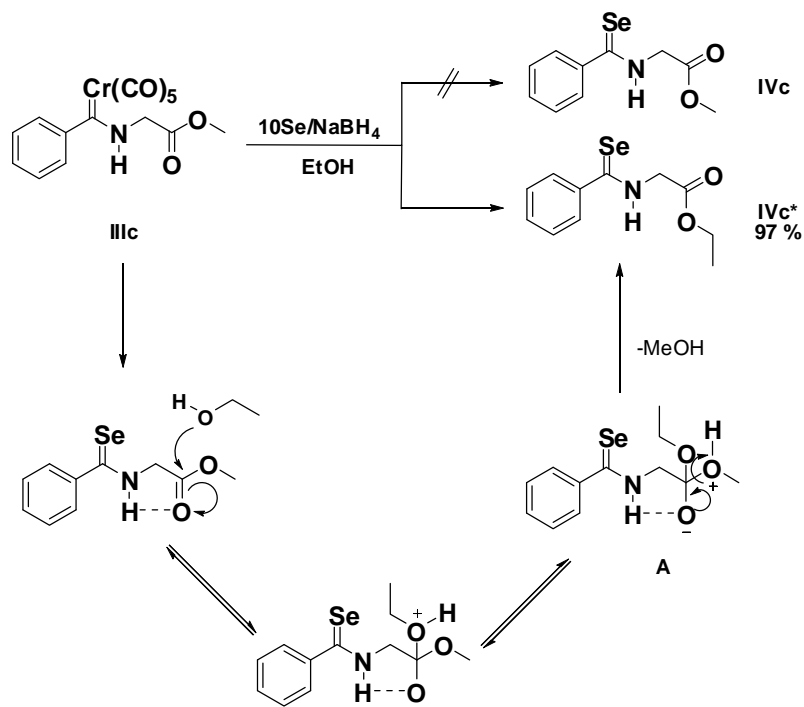
Esquema 28. Propuesta sintética para la obtención de **IVc**

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de este producto (Espectro 12), confirmamos nuestras suposiciones al observar hacia campos altos únicamente dos señales, una en 4.53 ppm que integra para dos hidrógenos asignada a los protones del metileno H-2 y otra en 3.82 ppm que integra para tres hidrógenos correspondientes a los protones del metilo H-8.

Estos datos nos llevaron a concluir que en el medio de reacción a la par de la desmetalación seleniurativa, se llevó a cabo una reacción de transesterificación con el disolvente, generando el derivado **IVc\***, que tiene un grupo etilo. La formación de este producto puede explicarse mediante la adición probablemente asistida por un puente de hidrógeno de una molécula de disolvente, al carbonilo del éster presente en la cadena lateral de la selenoamida, formada por la reacción de desmetalación seleniurativa, posteriormente el intermediario **A** pierde una molécula de metanol llevando a la formación de **IVc\*** (Esquema 29).



Espectro 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto IVc



Esquema 29. Propuesta de transesterificación para la obtención del compuesto IVc\*



El fenómeno de transesterificación antes descrito, es un claro ejemplo de la susceptibilidad del grupo carbonilo presente en la cadena lateral de la selenoamida **IVc** y **IVc\*** a ser atacado por nucleófilos, lo que abre la oportunidad de estudiar su reacción con distintos aminoácidos para la obtención de péptidos. Este hecho deberá ser comprobado y abre una perspectiva para continuar en un futuro con este trabajo debido a la gran utilidad que tiene este tipo de compuestos en la química farmacéutica.<sup>108</sup>

En lo que respecta al análisis de la familia **IV** mediante RMN <sup>13</sup>C, logramos observar todas las señales esperadas para cada uno de los compuestos sintetizados, cabe señalar que en todos los espectros, la señal más desplazada hacia campos bajos invariablemente es la debida al doble enlace carbono-selenio, que aparece aproximadamente en 204.0 ppm lo que es congruente con la literatura. En la Tabla 12 se resumen los desplazamientos químicos de RMN <sup>13</sup>C para el resto de las fenilselenoamidas sintetizadas.

Tabla 12. Datos de RMN <sup>13</sup>C (ppm) para los compuestos **IV**

	<b>IVa</b>	<b>IVb</b>	<b>IVc</b>	<b>IVc*</b>	<b>IVd</b>
<b>C-1</b>	59.3	69.4	169.0	168.6	153.4
<b>C-2</b>	53.0	49.9	51.1	51.3	53.8
<b>C-3</b>	204.6	204.6	204.7	204.4	202.6
<b>C-4</b>	145.5	144.9	143.9	143.9	144.2
<b>C-5</b>	127.6	126.7	126.6	126.6	126.8
<b>C-6</b>	128.8	128.7	128.6	128.6	128.5
<b>C-7</b>	131.4	131.2	131.4	131.3	131.1
<b>C-8</b>	---	59.0	52.9	62.2	148.8

Con respecto a la espectrometría de masas, se observa en toda la serie de compuestos **IV** que existe el fragmento  $[M^+-81]$ , debido a la pérdida de 81  $m/z$ , este fragmento puede ser generado por la eliminación de seleniuro de hidrógeno. Adicionalmente se observa un pico en 104  $m/z$  correspondiente a la formación de  $[\text{PhCNH}]^+$ , que es un fragmento característico en el patrón de fragmentación de selenoamidas, el cual se presenta en todos los espectros de la familia **IV** siendo generalmente el pico base como se indica en la Tabla 13. De manera complementaria, se determinó la masa exacta para todos los miembros de la familia **IV**, los resultados se concentran en la Tabla 13.

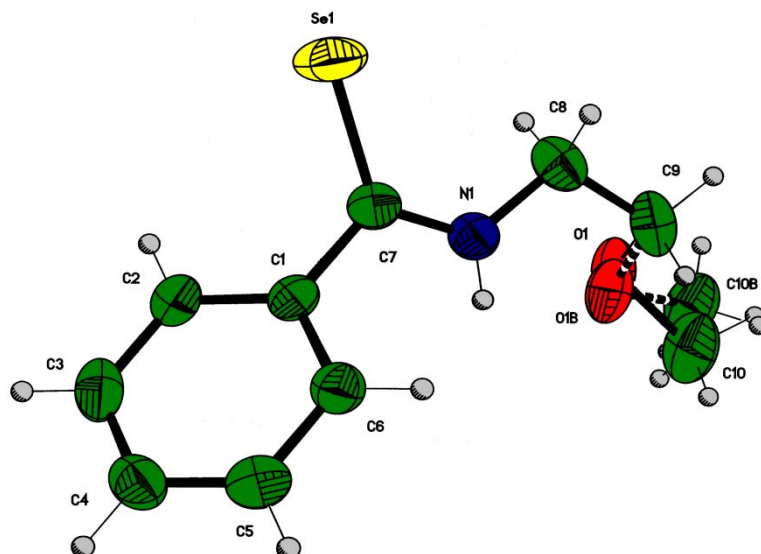
<sup>108</sup> J. Kang, D. Macmillan, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1993, b) E. H. C. Bromley, K. Channon, E. Moutevelis, D. N. Woolfson, *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3, 38

**Tabla 13. Datos de masas  $m/z$  (% a. r. ) para los compuestos IV**

Fragmento	Va	Vb	Vc	Vc*	Vd
$[M]^{++}$	229 (63)	243 (33)	257 (70)	271 (66)	276 (19)
$[M^{++}-H_2Se]$	147 (60)	162 (25)	176 (100)	190 (67)	195 (31)
$[PhCNH]^+$	104 (100)	104 (100)	104 (19)	104 (36)	104 (100)
Masa Calculada	229.0084	243.0241	256.9955	271.0190	276.0244
Masa Observada	229.0083	243.0245	256.9957	271.0194	276.0237

Una vez terminada la caracterización y como se discutió previamente se lograron preparar 5 nuevas fenilselenoamidas en buenos rendimientos, en la tabla 14 se resumen todos los datos espectroscópicos para estos nuevos compuestos sintetizadas.

Para el caso de la selenoamida **IVb** (Figura 10) y **IVd** (Figura 13) fue posible obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal, con lo cual se confirma plenamente sus estructuras. Las distancias, ángulos selectos y los datos cristalográficos se presentan en las tablas 15 y 16 para **IVb** y 17 y 18 para **IVd**.



**Figura 10. Proyección tipo ORTEP para el compuesto IVb**

**Tabla 14. Resumen del análisis espectroscópico realizado a las fenilselenoamidas IV**

	RMN				IR		EM	
	<sup>1</sup> H		<sup>13</sup> C		V <sub>max</sub> (cm) <sup>-1</sup>	X-Y	m/z	Fragmento
	δ (ppm)	H	δ (ppm)	C				
IVa	9.27	NH	59.3	C <sub>1</sub>	3173	NH	229	[M] <sup>++</sup>
	3.88	H <sub>1</sub>	53.0	C <sub>2</sub>	1555	C=Se	147	[M <sup>++</sup> -H <sub>2</sub> Se]
	3.88	H <sub>2</sub>	204.6	C <sub>3</sub>			104	[PhCNH] <sup>+</sup>
	7.73	H <sub>5</sub>	145.5	C <sub>4</sub>				
	7.38	H <sub>6</sub>	127.6	C <sub>5</sub>				
	7.41	H <sub>7</sub>	128.8	C <sub>6</sub>				
	3.13	H <sub>8</sub>	131.4	C <sub>7</sub>				
IVb	8.49	NH	69.4	C <sub>1</sub>	3230	NH	243	[M] <sup>++</sup>
	4.04	H <sub>1</sub>	49.9	C <sub>2</sub>	1539	C=Se	162	[M <sup>++</sup> -H <sub>2</sub> Se]
	3.71	H <sub>2</sub>	204.6	C <sub>3</sub>			104	[PhCNH] <sup>+</sup>
	7.76	H <sub>5</sub>	144.9	C <sub>4</sub>				
	7.40	H <sub>6</sub>	127.6	C <sub>5</sub>				
	7.45	H <sub>7</sub>	128.8	C <sub>6</sub>				
	3.38	H <sub>8</sub>	131.4	C <sub>7</sub>				
		59.0	C <sub>8</sub>					
IVc	8.61	NH	169.0	C <sub>1</sub>	3302	NH	257	[M] <sup>++</sup>
	4.53	H <sub>2</sub>	51.1	C <sub>2</sub>	1527	C=Se	176	[M <sup>++</sup> -H <sub>2</sub> Se]
	7.81	H <sub>5</sub>	204.7	C <sub>3</sub>	1738	C=O	104	[PhCNH] <sup>+</sup>
	7.38	H <sub>6</sub>	143.9	C <sub>4</sub>				
	7.79	H <sub>7</sub>	126.6	C <sub>5</sub>				
	3.82	H <sub>8</sub>	128.6	C <sub>6</sub>				
			131.4	C <sub>7</sub>				
		52.9	C <sub>8</sub>					
IVc*	8.69	NH	168.6	C <sub>1</sub>	3302	NH	271	[M] <sup>++</sup>
	4.52	H <sub>2</sub>	51.5	C <sub>2</sub>	1527	C=Se	190	[M <sup>++</sup> -H <sub>2</sub> Se]
	7.80	H <sub>5</sub>	204.4	C <sub>3</sub>	1743	C=O	104	[PhCNH] <sup>+</sup>
	7.36	H <sub>6</sub>	143.9	C <sub>4</sub>				
	7.50	H <sub>7</sub>	126.6	C <sub>5</sub>				
	4.30	H <sub>8</sub>	128.6	C <sub>6</sub>				
	1.33	H <sub>8</sub>	131.3	C <sub>7</sub>				
			62.2	C <sub>8</sub>				
			14.1	C <sub>9</sub>				
IVd	10.10	NH	153.4	C <sub>1</sub>	3246	NH	276	[M] <sup>++</sup>
	5.03	H <sub>2</sub>	53.8	C <sub>2</sub>	1520	C=Se	195	[M <sup>++</sup> -H <sub>2</sub> Se]
	7.93	H <sub>5</sub>	202.6	C <sub>3</sub>			104	[PhCNH] <sup>+</sup>
	7.47	H <sub>6</sub>	144.2	C <sub>4</sub>				
	7.51	H <sub>7</sub>	126.8	C <sub>5</sub>				
	8.57	H <sub>8</sub>	128.5	C <sub>6</sub>				
	8.0-7.20	H <sub>9</sub>	131.1	C <sub>7</sub>				
	8.0-7.20	H <sub>10</sub>	148.8	C <sub>8</sub>				
	8.0-7.20	H <sub>11</sub>	122.1	C <sub>9</sub>				
			137.1	C <sub>10</sub>				
			122.9	C <sub>11</sub>				

En la proyección ORTEP de **IVb** (Figura 10) se muestra la presencia del fragmento selenoamida lo que confirma la reacción de desmetalación del complejo **IIIb**, los ángulos y distancias concuerdan con lo observado en la literatura.<sup>109</sup> La suma de los ángulos alrededor de C-7 es de 360° característico para un átomo de carbono con geometría plana debido a la hibridación  $sp^2$ . Además se observa la presencia de dos conformaciones ancladas para el grupo metoxilo en una proporción 87:13, una delante del plano imaginario del papel y la otra dirigida a la parte posterior del mismo.

Tabla 15. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto **IVb**

Distancias de Enlace (Å)			
Se(1)-C(7)	1.825	O(1)-C(9)	1.404
N(1)-C(7)	1.317	O(1B)-C(9)	1.405
N(1)-C(8)	1.447	O(1)-C(10)	1.514
C(8)-C(9)	1.490	O(1B)-C(10B)	1.512
Ángulos de enlace (°)			
C(7)-N(1)-C(8)	125.2	O(1)-C(9)-C(8)	110.0
C(2)-C(1)-C(6)	119.1	O(1B)-C(9)-C(8)	109.9
C(2)-C(1)-C(7)	120.9	C(9)-O(1)-C(10)	111.0
C(6)-C(1)-C(7)	120.0	C(9)-O(1B)-C(10)	107.7
N(2)-C(7)-C(1)	116.2	C(5)-C(4)-C(3)	119.9
N(1)-C(7)-Se(1)	123.1	C(5)-C(6)-C(1)	120.1
C(1)-C(7)-Se(1)	120.7	C(1)-C(2)-C(3)	120.1
N(1)-C(8)-C(9)	111.1		

Adicionalmente puede observarse en la red cristalina (Figura 12) que el compuesto **IVb** se encuentra formando un dímero mediante un enlace de hidrogeno intermolecular, en donde el átomo de oxígeno del grupo metoxilo de una molécula, interacciona con el átomo de hidrógeno de la selenoamida de una segunda molécula, formando un ángulo de 165° entre N-H--O.

<sup>109</sup> T-K. Ha, C. Puebla, *Chem. Phys.* **1994**, *181*, 47, b) S. Dapprich, G. Frenking, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *205*, 337

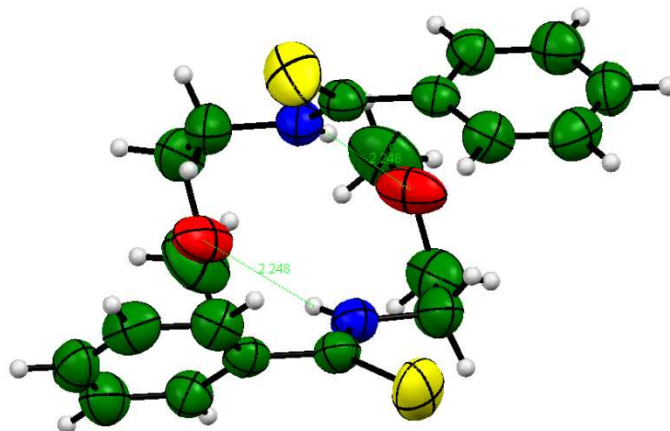


Figura 12. Dímero formado en la red cristalina del compuesto IVb

Tabla 16. Datos cristalográficos para el compuesto IVb

Compuesto IVb	
Fórmula	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NOSe
Peso Molecular (g/mol)	242.17
Tamaño del Cristal	0.486 x 0.258 x 0.116 mm
Color	Amarillo
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	Pbcn
Dimensiones de Celda Unitaria	
a(Å)	14.406(2)
b(Å)	9.298(2)
c(Å)	16.465(3)
α(°)	90
β(°)	90
γ(°)	90
V (Å <sup>3</sup> )	2205.4(6)
Z	8
D <sub>calc.</sub> (mg/m <sup>3</sup> )	1.459
No. De Reflexiones Colectadas	12170
No. De Reflexiones Independientes (R <sub>i</sub> <sub>nt</sub> )	2011(0.0388)
Método de Corrección Absorción	Semi-empírico
Máximos y Mínimos	0.6851 y 0.4088
Datos/Restricciones/Parámetros	
Índice Final R[1>2α(1)]	R1=0.0429, wR2=0.0965
Índice R(todos los datos)	R1=0.0685, wR2=0.1092

En lo que respecta al análisis por difracción por rayos X de monocristal de la selenoamida **IVd**, este muestra que los ángulos y distancias concuerdan con lo observado en la literatura. La suma de los ángulos alrededor de C-7 es de  $360^\circ$  lo que confirma la hibridación  $sp^2$  de C-7. Además se observa la presencia del anillo de piridina con lo que se corrobora que las condiciones empleadas en la reacción desmetalación no afectan a dicho heterociclo.

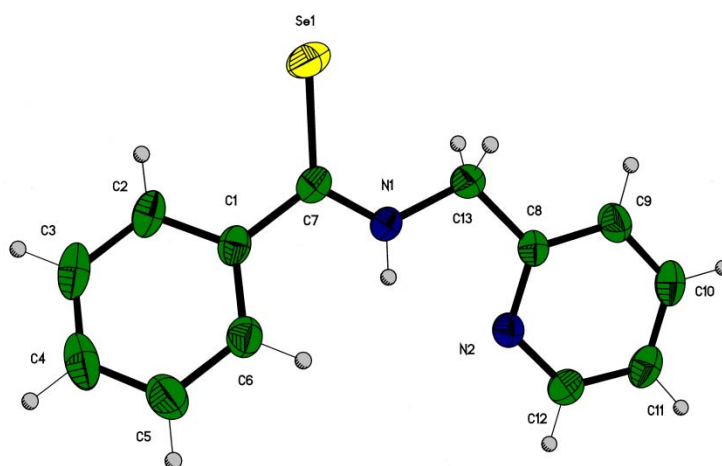


Figura 13. Proyección tipo ORTEP para el compuesto IVd

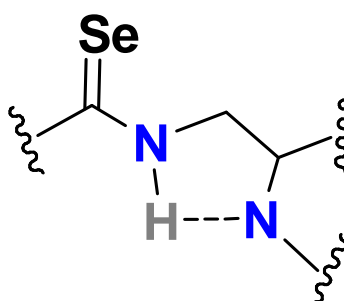
Tabla 17. Distancias y ángulos de enlace selectos para el compuesto IVd

Distancias de Enlace (Å)			
Se(1)-C(7)	1.823	N(2)-C(12)	1.340
N(1)-C(7)	1.307	C(1)-C(6)	1.382
N(1)-C(13)	1.443	C(1)-C(2)	1.389
N(2)-C(8)	1.326	C(1)-C(7)	1.487
C(8)-C(9)	1.384	C(8)-C(13)	1.501
Ángulos de enlace ( $^\circ$ )			
C(7)-N(1)-C(13)	126.1	C(1)-C(6)-C(5)	120.4
C(8)-N(2)-C(12)	117.1	N(1)-C(7)-C(1)	115.6
C(6)-C(1)-C(2)	118.6	N(1)-C(7)-Se(1)	122.3
C(6)-C(1)-C(7)	121.2	C(1)-C(7)-Se(1)	122.2
C(2)-C(1)-C(7)	120.2	N(2)-C(8)-C(9)	122.5
N(2)-C(8)-C(13)	117.4	C(9)-C(8)-C(13)	120.1
C(10)-C(9)-C(8)	118.8	N(2)-C(12)-C(11)	124.5
N(1)-C(13)-C(8)	110.1		

**Tabla 18. Datos cristalográficos para el compuesto IVd**

Compuesto IVd	
Fórmula	$C_{13}H_{12}N_2Se$
Peso Molecular (g/mol)	275.21
Tamaño del Cristal	0.458 x 0.338 x 0.126 mm
Color	Naranja
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P2_1/C$
Dimensiones de Celda Unitaria	
$a(\text{Å})$	12.785(2)
$b(\text{Å})$	6.941(1)
$c(\text{Å})$	14.612(3)
$\alpha(^{\circ})$	90
$\beta(^{\circ})$	110.986(2)
$\gamma(^{\circ})$	90
$V(\text{Å}^3)$	1210.7(4)
Z	4
$D_{\text{calc.}}(\text{mg/m}^3)$	1.510
No. De Reflexiones Colectadas	9468
No. De Reflexiones Independientes ( $R_{i_{nt}}$ )	2220(0.0344)
Método de Corrección Absorción	Semi-empírico
Máximos y Mínimos	0.6825 y 0.3252
Datos/Parámetros	2220/148
Índice Final $R[1>2\alpha(1)]$	$R1=0.0372, wR2=0.0927$
Índice $R(\text{todos los datos})$	$R1=0.0586, wR2=0.1037$

Adicionalmente, este análisis reveló que en el estado sólido se genera un enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno del anillo de la piridina y el hidrógeno de la selenoamida (Figura 14). Los datos de este enlace de hidrógeno se resumen en la Tabla 19.



**Figura 14. Enlace de hidrógeno intramolecular en el estado sólido de IVd**

**Tabla 19. Datos del enlace de hidrógeno intramolecular en el estado sólido de IVd (Å y °)**

Compuesto	D-H--A	d(D-H)	d(H--A)	d(D--A)	<(DHA)
IVd	N(1)-H(1)--N(2)	0.83	2.11	2.613	119

Analizando los datos de la tabla 19, podemos clasificar a este enlace de hidrógeno según la escala de Jeffrey<sup>110</sup> (Tabla 20) y basados en la distancia H--A como una interacción moderada predominantemente electrostática.

**Tabla 20. Clasificación de Jeffrey para los enlaces de hidrógeno**

Tipo de Interacción	Fuerte	Moderada	Débil
Clasificación	Fuertemente Covalente	Primordialmente Electroestática	Electroestática/Dispersión
Distancia H--A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Ángulo de enlace(°)	170-180	>130	>90
$\delta$ (N-H)	14-22	<14	--

Una vez confirmada la estructura de las selenoamidas, es importante comentar que en nuestro modelo de trabajo, planteamos que los compuestos estarían formando enlaces de hidrógeno intramoleculares, los cuales no existen para todas las moléculas en estado cristalino, este hecho no descarta que en solución nuestras selenoamidas puedan formar este enlace de hidrogeno intramolecular.

Al hacer una revisión en la literatura para encontrar un método experimental que nos permita evaluar esta propiedad en solución, observamos que se han estudiado las fuerzas que determinan las estructuras de las proteínas examinando como el balance entre un número pequeño de interacciones no covalentes influyen las conformaciones en solución de moléculas pequeñas,<sup>111</sup> así, se han descrito los efectos directos en la conformación de un enlace de hidrógeno intramolecular N-H al evaluar la dependencia del desplazamiento químico del hidrógeno de la amida con el cambio de la temperatura, de esta manera al obtener la regresión lineal del  $\delta$ (N-H) vs temperatura, si la pendiente resultante es negativa indica que el grupo N-H experimenta un menor carácter del enlace de hidrógeno a temperaturas altas, esto se traduce en que la conformación preferida es aquella en donde se forma un enlace de hidrógeno intramolecular (Figura 15).<sup>112</sup>

<sup>110</sup> T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48

<sup>111</sup> S. H. Gellman, G. P. Dado, G.-B. Liang, B. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1164, b) S. H. Gellman, B. R. Adams, G. P. Dado, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 460

<sup>112</sup> M. Lamač, J. Cvačka, P. Štěpnička, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3430



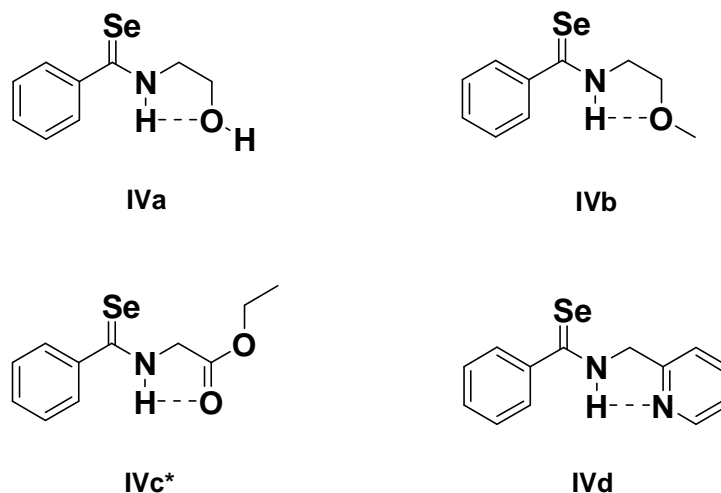


Figura 15. Enlace de hidrógeno intramolecular en las selenoamidas de la familia IV

Con este antecedente, decidimos llevar a cabo un experimento de RMN  $^1\text{H}$  de temperatura variable (263-323 K), con el propósito de establecer la capacidad de la familia de selenoamidas **IV** de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares, dicho experimento consiste en realizar una dilución 0.01 M en acetonitrilo deuterado y registrar los espectros conforme se eleva la temperatura del sistema en intervalos de 10 K. Los espectros obtenidos para cada compuesto de la familia **IV** muestran un cambio en el desplazamiento químico del hidrógeno de la selenoamida (**IVa**, **IVb**, **IVc\*** y **IVd**) al cambiar la temperatura del sistema, mostrando una buena correlación lineal (Tabla 21).

Tabla 21. Parámetros obtenidos de la regresión lineal de  $\delta(\text{N-H})$  vs temperatura

Compuesto	$\Delta\delta/\Delta T$ (m)	$r^2$	$\Delta(\text{N-H})$ 298 K
IVa	-0.0024	0.99	9.19 ppm
IVb	-0.0029	0.98	9.52 ppm
IVc*	-0.0037	0.99	9.17 ppm
IVd	-0.0021	0.99	9.92 ppm

De la tabla 21, podemos observar que todas las fenilselenoamidas muestran un valor negativo para el coeficiente  $\Delta\delta/\Delta T$ , lo que indica que forman un enlace de hidrógeno intramolecular, ya que al aumentar la temperatura se rompe esta interacción disminuyendo su valor en el desplazamiento químico. En esta misma tabla podemos apreciar que el valor más negativo del coeficiente  $\Delta\delta/\Delta T$  es el que pertenece al compuesto **IVc\***, por lo que podemos pensar que es la molécula más susceptible a pasar a una conformación abierta al aumentar la temperatura del sistema (Gráfico 4).

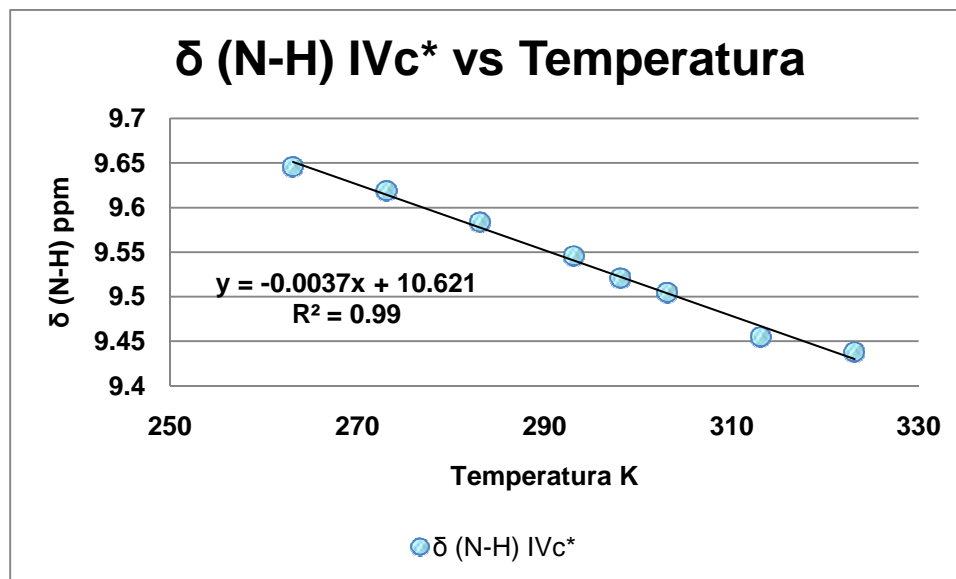


Gráfico 4. Experimento de RMN  $^1\text{H}$  de temperatura variable para IVc\*

Finalmente, los experimentos de RMN  $^1\text{H}$  a temperatura variable y el valor del desplazamiento químico del N-H, confirman la clasificación otorgada, del puente de hidrogeno según la escala de Jeffrey, como una interacción moderada, primordialmente electrostática, lo que correlaciona con los datos obtenidos en el estado sólido del compuesto IVd.

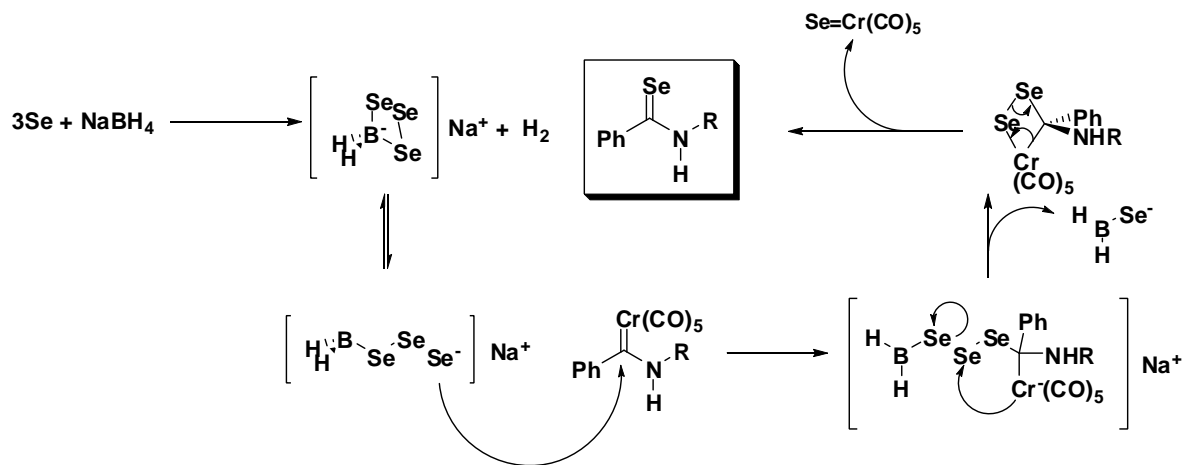
Después de haber llevado a cabo la síntesis, la purificación y la caracterización de cada uno de los compuestos selenocarbonílicos, surgió el interés de nuestro grupo de investigación de tratar de explicar el mecanismo por el cual se lleva a cabo dicha transformación. En la literatura existen escasos reportes acerca de la desmetalación oxidativa de los carbenos de Fischer y ninguno de ellos propone un mecanismo de reacción.

Se conoce que algunos borohidruros reaccionan con diferentes calcógenos por fusión directa o por su interacción con solventes apróticos polares como éter, dioxano, tetrahidrofurano, etc., bajo estas condiciones se ha propuesto que el átomo de azufre, el átomo de selenio y el telurio se incorporan al borohidruro formando las especies  $\text{NaBH}_2\text{S}_3$ ,<sup>113</sup>  $\text{NaBH}_2\text{Se}_3$ ,<sup>102</sup>  $\text{NaBH}_2\text{Te}_3$ <sup>114</sup> con desprendimiento de hidrógeno. Sin embargo, más tarde se demostró que el selenio también reacciona de manera rápida y exotérmica a temperatura ambiente con el borohidruro de sodio en solventes próticos como el etanol y el agua.

<sup>113</sup> H. Firouzabadi, B. Tamami, A. R. Kiasat, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 587

<sup>114</sup> D. P. Sweat, C. E. Stephens, *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2463

De acuerdo a lo anterior, un posible mecanismo por el cual podría llevarse a cabo la desmetalación seleniurativa de los carbenos de Fischer se presenta en el esquema 30. Inicialmente se propone, la formación del agente selenante  $\text{NaBH}_2\text{Se}_3$  por la reacción entre el selenio y el borohidruro de sodio. Esta especie, que se encuentra en equilibrio con su aducto boretanuro, ataca al carbono carbénico, deslocalizando los electrones del doble enlace  $\text{C}=\text{Cr}$  y formando una carga negativa sobre el centro metálico. Posteriormente, el cromo cargado ataca al átomo de selenio  $\beta$  para formar un cicloaducto de cuatro miembros, que mediante una apertura electrocíclica produce finalmente el compuesto selenocarbonílico, de forma análoga a lo que ocurre en las reacciones de metátesis de olefinas promovidas por carbenos de Fischer.



Esquema 30. Propuesta mecanística para la desmetalación seleniurativa de los aminocarbenos de Fischer Cr (0)

### 5.3 PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD

El crecimiento y división celular están altamente regulados, no obstante, una excepción notable es aquella provista por las células cancerosas, las cuales se caracterizan por tener un crecimiento y desarrollo descontrolado. Consecuentemente, existe un creciente interés en la búsqueda de nuevos fármacos anticancerígenos con alta eficacia, baja toxicidad y bajos efectos colaterales.<sup>115</sup>

Actualmente, los químicos farmacéuticos tienen varias herramientas a su alcance para el descubrimiento de nuevos fármacos, por ejemplo la síntesis orientada a blancos (TOS),<sup>116</sup> la química combinatoria (CombChem),<sup>117</sup> diseño de fármacos basado en fragmentos (FBDD)<sup>118</sup> y la síntesis orientada a la diversidad (DOS),<sup>119</sup> siendo este último enfoque de gran interés para los químicos sintéticos, ya que tradicionalmente se utiliza únicamente una pequeña fracción de las transformaciones sintéticas disponibles, planteando el reto de la búsqueda de nuevas metodologías que permitan la introducción de grupos funcionales en pocos pasos de reacción, altos rendimientos y metodologías de síntesis tolerantes a la presencia de diversos grupos funcionales como alcoholes, aminas, amidas y heterociclos.<sup>120</sup>

Esta fue una de las razones que nos motivó a dirigir este proyecto hacia la investigación y desarrollo de una nueva estrategia sintética para la obtención de moléculas pequeñas<sup>121</sup> que contuvieran en su estructura un átomo de selenio ya que este elemento es importante para múltiples procesos celulares<sup>122</sup> y varios estudios indican que los compuestos organoselenados poseen propiedades anticancerígenas.<sup>123</sup>

Así, nos enfocamos en la búsqueda de la combinación estructural adecuada que nos permita observar alguna relación con la actividad biológica y así generar una biblioteca de compuestos que a futuro nos permitan la obtención de una molécula efectiva contra el tratamiento de una patología en específico.

---

<sup>115</sup> J. M. Reichert, J. B. Wenger, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 30

<sup>116</sup> S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964

<sup>117</sup> K. K. Jain, *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 900

<sup>118</sup> D. Antonow, *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 801

<sup>119</sup> M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46

<sup>120</sup> T. W. Cooper, I. Campbell, S. J. Macdonald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082

<sup>121</sup> J. A. Bikker, N. Brooijmans, A. Wissner, T. Mansour, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*(6), 1493

<sup>122</sup> F. Xing, S. Li, X. Ge, C. Wang, H. Zeng, D. Li, L. Dong, *Oral Oncol.* **2008**, *44*, 963

<sup>123</sup> V. Jamier, L. A. Ba, C. Jacob, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10920

Teniendo en cuenta que las selenoamidas ferrocénicas preparadas recientemente por nuestro grupo de trabajo presentan una actividad citotóxica muy prometedora sobre distintas líneas celulares cancerosa humanas, se decidió someter a las distintas fenilselenoamidas de la familia **IV** a un *Screening Primario* 50  $\mu\text{M}$  frente a distintas líneas celulares cancerosas.

Las líneas celulares que se emplearon para este propósito fueron las células de cáncer de colon (HCT-15), adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1), de leucemia (K-562-CML), cáncer de glía de sistema nervioso central (U251-Glio), cáncer de próstata (PC-3) y cáncer de mama (MCF-7), dicho estudio consiste en exponer a cada línea celular a un compuesto de la familia **IV** en una concentración conocida (50  $\mu\text{M}$ ) para observar su capacidad inhibitoria reportada como porcentaje relativo (%).

Todas las fenilselenoamidas mostraron actividad biológica frente a cada una de las líneas celulares humanas cancerosas, a continuación se presentan los resultados que arrojó el análisis de citotoxicidad.

El primer compuesto que se evaluó, fue la fenilselenoamida **IVa** (Gráfico 5), la cual mostró una actividad moderada sobre la mayoría de las líneas celulares en que fue probada, sin embargo, para el caso de la línea celular de cáncer de próstata la respuesta fue muy favorable, logrando inhibir cerca del 89 % del crecimiento de esta línea. Comparando los resultados obtenidos para **IVa** con aquellos de su análogo ferrocénico **LCG-2** (Figura 16), podemos decir que no se observa un cambio significativo en el porcentaje de inhibición en la línea celular de cáncer de próstata, no así para el resto de las líneas celulares, lo que nos indica que el fragmento ferrocénico es de suma importancia para la actividad citotóxica sobre las líneas de colon, mama, pulmón y glía de SNC probablemente debido a su robustez o lipofilidad. Entonces, podemos decir que al cambiar el anillo aromático de ferroceno a un anillo bencénico hemos logrado generar especificidad hacia una sola línea celular cancerosa, una de las principales metas de la química farmacéutica moderna.<sup>120</sup>

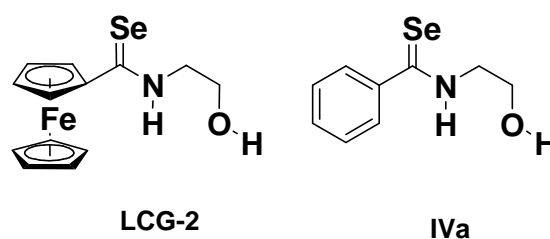


Figura 16. Efecto del anillo aromático en la citotoxicidad de IVa

### Screening Primario 50 $\mu$ M de IVa y LCG-2

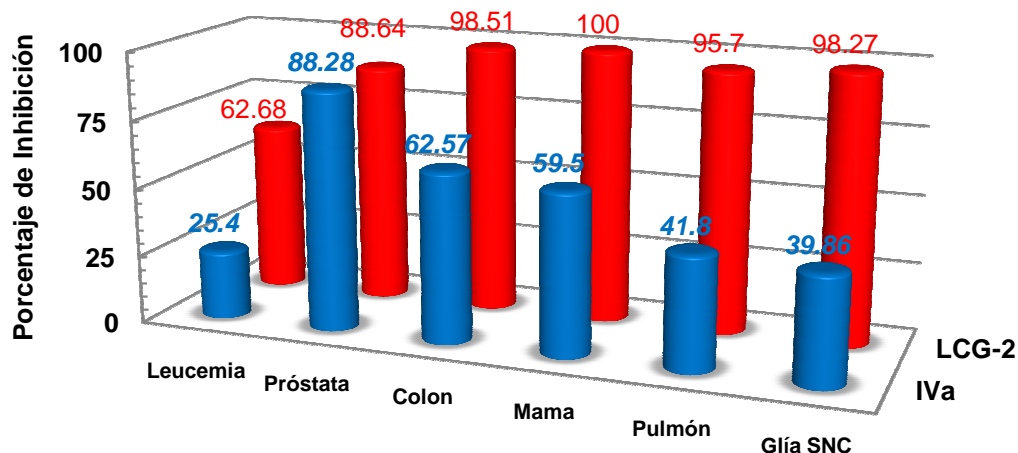


Gráfico 5. Screening primario 50  $\mu$ M de IVa vs LCG-2

Posteriormente se evaluó el compuesto **IVb** y de igual manera se comparó con su análogo ferrocénico (Figura 17) obteniéndose resultados muy similares a los de **IVa** (Gráfico 6). Podemos observar que únicamente la línea celular cancerosa de próstata es sensible a la presencia de **IVb**, ya que se inhibe cerca del 83 % de su crecimiento, permaneciendo el resto de las líneas poco alteradas con valores por debajo del 50 % de inhibición a diferencia de su análogo ferrocénico (LCG-3) que muestra porcentajes de inhibición superiores al 80 % en todos los casos, haciendo nuevamente evidente el efecto del anillo aromático en la bioactividad de estas moléculas.

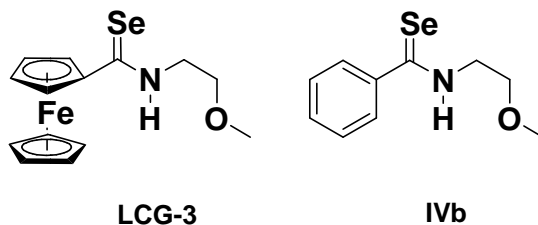


Figura 17. Efecto del anillo aromático en la citotoxicidad de Vb

### Screening Primario 50 $\mu$ M de IVb y LCG-3

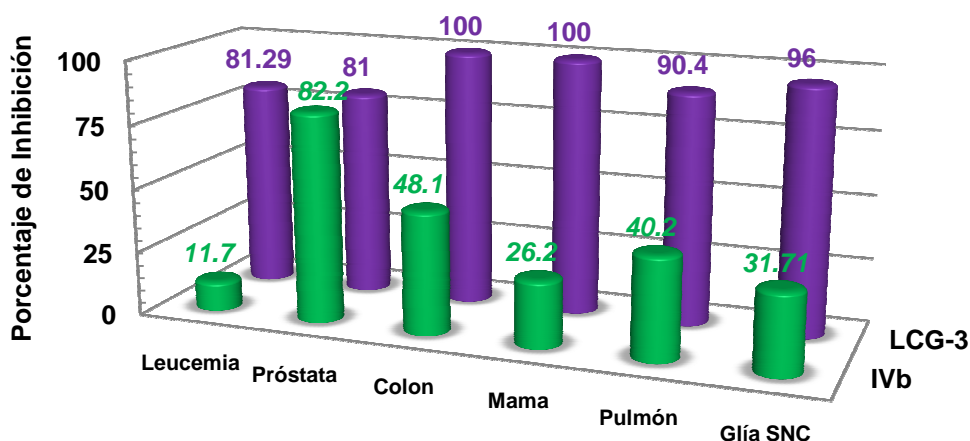


Gráfico 6. Screening primario 50  $\mu$ M de IVb vs LCG-3

Por otra parte, a diferencia del compuesto **IVa** que muestra actividad moderada sobre las líneas de colon y mama, el compuesto **IVb** muestra actividades muy pobres (Tabla 22, Gráfico 7), esto lo podemos atribuir al grupo hidroxilo terminal de **IVa** que probablemente le permite interactuar con otros blancos biomoleculares funcionando como donador de enlaces de hidrógeno, al reducir esta capacidad, el compuesto **IVb** muestra una mayor especificidad.

### Screening Primario 50 $\mu$ M de IVa y IVb

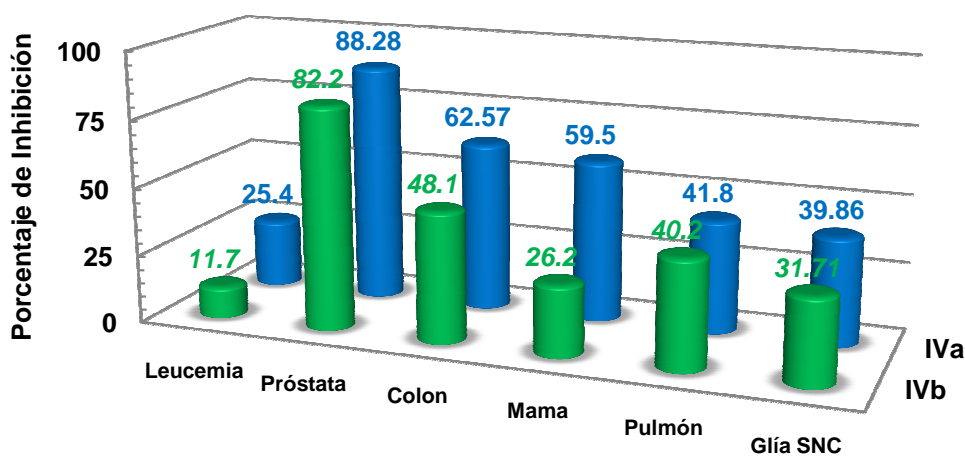


Gráfico 7. Screening primario 50  $\mu$ M de IVa vs IVb

**Tabla 22. Resultados de las pruebas de actividad biológica de IVa, IVb, LCG-2 y LCG-3 (% de inhibición del crecimiento a [50 µM])**

	Leucemia	Próstata	Colon	Mama	Pulmón	Glía de SNC
IVa	25.4	88.3	62.6	59.5	41.8	39.9
IVb	11.7	82.2	48.1	26.2	40.2	31.7
LCG-2	62.7	88.6	98.5	98.5	95.7	98.3
LCG-3	81.2	81.0	100	100	90.4	96.0

En lo que respecta al compuesto **IVc\***, éste muestra una mayor actividad citotóxica sobre la mayoría de las líneas cancerosas utilizadas, inhibiendo su crecimiento en todos los casos por arriba del 50 % siendo los valores más pronunciados, los obtenidos para la línea de próstata con 89.2 % y para la línea de colon con 80.7 %. El incremento de la citotoxicidad de **IVc\***, estructuralmente se lo podemos atribuir al grupo carbonilo, puesto que al compararlo con la fenilselenoamida **IVb** (Figura 18), únicamente difiere en este grupo. (Gráfico 8).

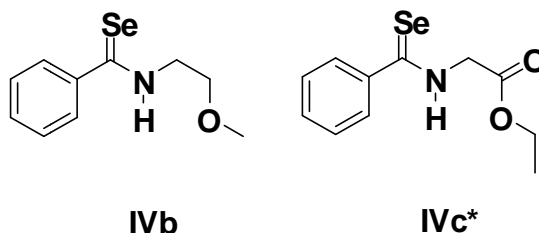


Figura 18. Efecto del grupo carbonilo en la citotoxicidad de IVc\*

### Screening Primario 50µM de IVb y IVc\*

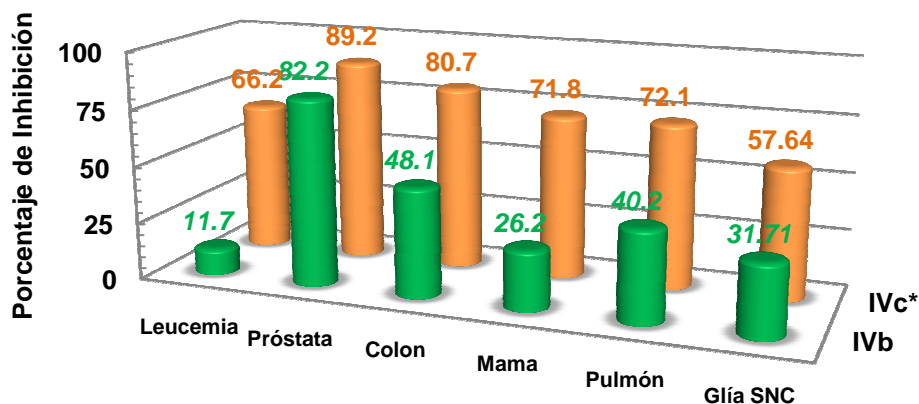


Gráfico 8. Screening primario 50 µM de IVb y IVc\*



Finalmente, se evaluó la capacidad citotóxica del compuesto **IVd**, observando valores superiores en los porcentajes inhibitorios, especialmente sobre las líneas de leucemia con 88.8 %, próstata con 97.5 % y de glía de sistema nerviosos central (SNC) con 100 % (Gráfico 9). El incremento de la capacidad inhibitoria se la atribuimos a la presencia del anillo de piridina, el cual puede estar aumentando la liposolubilidad de este compuesto, ya que es bien sabido que es necesaria una alta liposolubilidad para atravesar las membranas de las células del SNC.<sup>124</sup> En la tabla 23 se resumen los porcentajes inhibitorios de la familia **IV**.

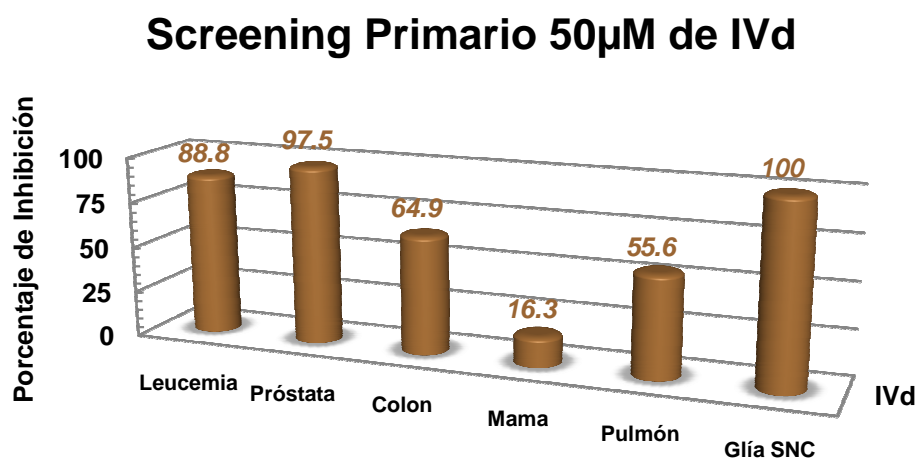


Gráfico 9. Screening primario 50  $\mu$ M de IVd

Tabla 23. Porcentajes de inhibición de la familia IV

	Leucemia	Próstata	Colon	Mama	Pulmón	Glía de SNC
IVa	25.4	88.3	62.6	59.5	41.8	39.9
IVb	11.7	82.2	48.1	26.2	40.2	31.7
IVc*	66.2	89.2	80.7	71.8	72.1	57.6
IVd	88.8	97.5	64.9	16.3	55.6	100

Una de las hipótesis acerca del funcionamiento de nuestro modelo gira en torno a la presencia del puente de hidrógeno intramolecular, es por esto que decidimos analizar los datos de la Tabla 22 y tratar de establecer una relación con el desplazamiento químico del átomo de hidrógeno involucrado en este puente. De esta forma podemos observar una tendencia entre la actividad citotóxica de las distintas selenoamidas representada por el porcentaje de inhibición y el desplazamiento químico del hidrógeno de la selenoamida (Gráfico 10).

<sup>124</sup> M. Vairano, G. Graziani, L. Tentori, G. Tringali, P. Navarra, C. Dello Russo, *Toxicol. Lett.* **2004**, 148, 91

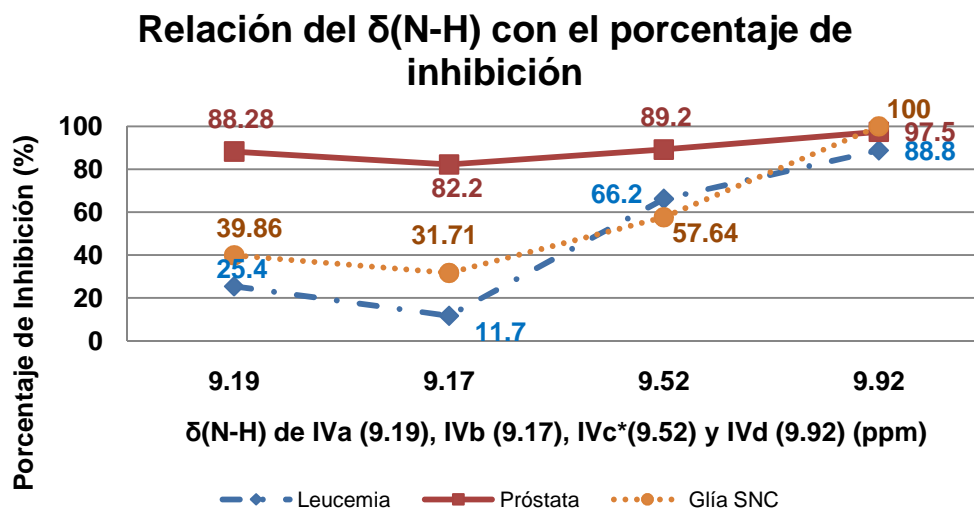


Gráfico 10. Relación del  $\delta(N-H)$  con el porcentaje de inhibición

Así, a mayor desplazamiento químico de la señal debida al enlace N-H, mayor será el porcentaje de inhibición de las fenilselenoamidas sobre las líneas celulares humanas cancerosas de leucemia, próstata y glía de sistema nervioso central. Esta observación establece el precedente para estudiar más a fondo la relación estructura-actividad de estas moléculas y modular de esta manera su respuesta.

Por lo tanto, podemos concluir de esta sección que se lograron obtener cuatro nuevas moléculas con actividades citotóxicas muy prometedoras sobre la línea celular de cáncer de próstata, la principal causa de muerte en la población masculina por neoplasia en nuestro país, así como actividades promisorias sobre las líneas de leucemia y glía de sistema nervioso central, reconociendo una tendencia entre una propiedad microscópica como el desplazamiento químico de la señal N-H y la citotoxicidad, lo que nos llevará a estudiar más a fondo estos sistemas.

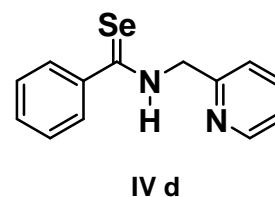
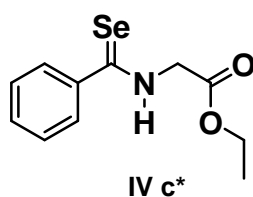
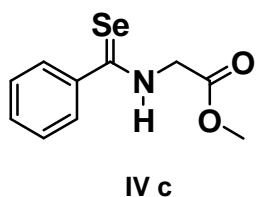
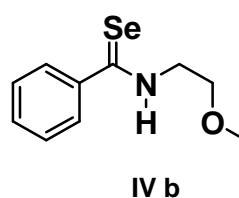
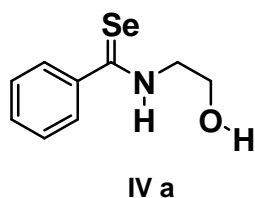
Con todos estos datos y recordando el modelo propuesto para estudiar la citotoxicidad de las selenoamidas, encontramos que la combinación estructural ideal para generar compuestos con potencial actividad citotóxica es aquella que contenga el grupo funcional selenoamida secundaria, una cadena alquílica de dos átomos de carbono y al final de esta cadena un heteroátomo que tenga la capacidad de aceptar un enlace de hidrógeno y dependiendo de la naturaleza de este heteroátomo se podrá modular la actividad citotóxica sobre distintas líneas celulares.

Por otra parte el anillo aromático en estas moléculas juega un rol muy interesante en estos compuestos, ya que pueden brindar especificidad en su actividad citotóxica. Finalmente, es necesario determinar la concentración inhibitoria media ( $CI_{50}$ ) de todos los compuestos que hayan presentado porcentajes de inhibición por arriba del 80 % para que de este modo se pueda seleccionar a la molécula líder y estudiar más a fondo sus propiedades

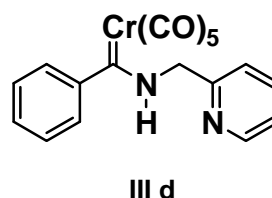
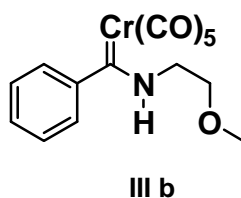
## **6. CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una nueva ruta sintética para la obtención de fenilselenoamidas funcionalizadas por la reacción de desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer con el agente selenante  $[\text{Se}/\text{NaBH}_4]$  en tiempos cortos de reacción y condiciones suaves a partir de compuestos sencillos y comercialmente accesibles.
- Se realizó la síntesis y caracterización de una familia de cinco nuevas selenoamidas, confirmando plenamente la estructura de dos de ellas (**IV b** y **IV d**) mediante difracción de rayos X de monocristal, revelando su capacidad de generar enlaces de hidrógeno intramoleculares en el estado sólido.



- Se obtuvieron dos nuevos aminocarbenos de Fischer en rendimientos casi cuantitativos (**III b** y **III d**), además se mejoraron los rendimientos de los compuestos que ya habían sido reportados en la literatura.



- Se demostró la capacidad de la familia de selenoamidas **IV** de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares en disolución mediante un estudio de RMN  $^1\text{H}$  de temperatura variable.
- Se comprobó el potencial citotóxico de las fenilselenoamidas sintetizadas al mostrar actividad biológica significativa en las seis líneas de cáncer humano en las que fueron probadas. De igual manera se evaluó el efecto del anillo aromático en estas estructuras generando especificidad al cambiar de ferroceno a un anillo bencénico.
- Se encontró una tendencia entre el desplazamiento químico de la señal N-H de las selenoamidas y los porcentajes de inhibición en las líneas celulares cancerosas de leucemia, próstata y glía del SNC, a *mayor* desplazamiento *mayor* será el porcentaje de inhibición.